



Madárinfluenza: új technológián alapuló vakcinafejlesztés és nagyüzemi kipróbálás

Pénzes Zoltán, Gyuró Zsuzsanna
Kobulej Ildikó, Rausch Enikő, Vecsei Luca

Ceva-Phylaxia, Ceva Animal Health

DERZSY NAPOK

Balatonalmádi, 2023. június 8-9.






A HPAI járványok eredete és története

- A világ legidézettebb madara: a guangdongi lúd

⇒ **1996** – első izolátum libából (goose/GD/96)

A HPAI járványok eredete és története

Zoonoses

REVIEW ARTICLE |  Free

Lessons from Emergent H5N1 Highly Pathogenic Influenza Surveillance

X.F. Wan

pathogens

Abstract

Since 2005, H5N1 influenza virus has caused several outbreaks in wild birds and poultry in China and other countries.

Abstract

Highly pathogenic H5 avian influenza in 2016 and early 2017 - observations and future perspectives

Sims L., Harder T.C., Brown I.H., Gaidet N., Belot G., Von Dobschuetz S., Kamata A., Kivaria F.M., Palamara E., Bruni M., Dauphin G., Raizman E., Lubroth J.. 2017. Rome : FAO, 16 p.. (Empres Focus On).

During 2016–2017 novel strains of highly pathogenic H5 avian influenza virus within the Goose/Guangdong/96 (Gs/GD/96)-lineage (mainly H5N8) caused multiple outbreaks of disease in poultry and wild birds across much of

Avian Virology

ELSEVIER

Volume 261, Issue 1, 15 August 1999, Pages 15–19

Genetic Characterization of the Pathogenic Influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) Virus: Similarity of Its Hemagglutinin Gene to Those of H5N1 Viruses from the 1997 Outbreaks in Hong Kong

Rapid Communication

Xiyan Xu^{a,1}, Kanta Subbarao^a, Nancy J. Cox^a, Yuanji Guo^b

Jasmina M. Luczo¹, Diann J. Prosser², Mary J. Pantin-Jackwood¹, Alicia M. B.

Pathogenicity and Transmission of Avian Influenza Viruses in

Jackwood,^a Mar Costa-Hurtado,^a David L. Suarez,^a David E.

g Avian Viral Diseases Unit, Southeast Poultry Laboratory, National Animal Health Research Center, USDA, Beltsville, Maryland, USA^a; Southeastern Cooperative Wildlife Disease Study, The University of Georgia, Athens, Georgia, USA^b; Southeastern Cooperative Wildlife Disease Study, The University of Georgia, Athens, Georgia, USA^b

VIROLOGY

X.H. Fan^{a,b}, C.L. Cheung^b, K. Huang^b, L.L.M. Poon^b, K.F. Shortridge^{a,b}, R.G. Webster^c, J.S.M. Peiris^b, H. Chen^{a,b}, Y. Guan^{a,b,*}

^a International Institute of Infection and Immunity, Shantou University Medical College, Shantou 515031, Guangdong, China

^b State Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Department of Microbiology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, 21 Sassoon Road, Pokfulam, Hong Kong SAR, China

^c Virology Division, Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN 38105, USA

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Since it was first detected in 1996, the Goose/Guangdong/1/1996 (Gs/GD) H5N1 influenza virus and its reassortants have spread to over 60 countries with over 20 distinct genetic reassortants previously


birds have been associated with the intercontinental spread of H5 subtype highly pathogenic avian influenza of the A/goose/Guangdong/1/96 (Gs/GD) lineage during 2005, 2010, and 2014, but dispersion by wild waterfowl

microorganisms

MDPI

Review

The Emergence and Decennary Distribution of Clade 2.3.4.4 HPAI H5Nx

Khristine Joy C. Antigua, Won-Suk Choi, Yun Hee Baek and Min-Suk Song * 

^a Medical Research Institute, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 28644, Korea (K.J.C.A.); tuckgirlee@naver.com (W.-S.C.); microuni@chungbuk.ac.kr (Y.H.B.); ngminsuk@chungbuk.ac.kr

Accepted: 28 May 2019; Published: 29 May 2019

check for updates

Recent events among influenza viruses occur naturally and may lead to the emergence of new and different subtypes which often ignite the possibility of an influenza outbreak. In 2010, highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5 of the N1 subtype from the Gs/GD-like (Gs/GD) lineage generated novel reassortants by introducing other

Virology 380 (2008) 243–254

Contents lists available at ScienceDirect

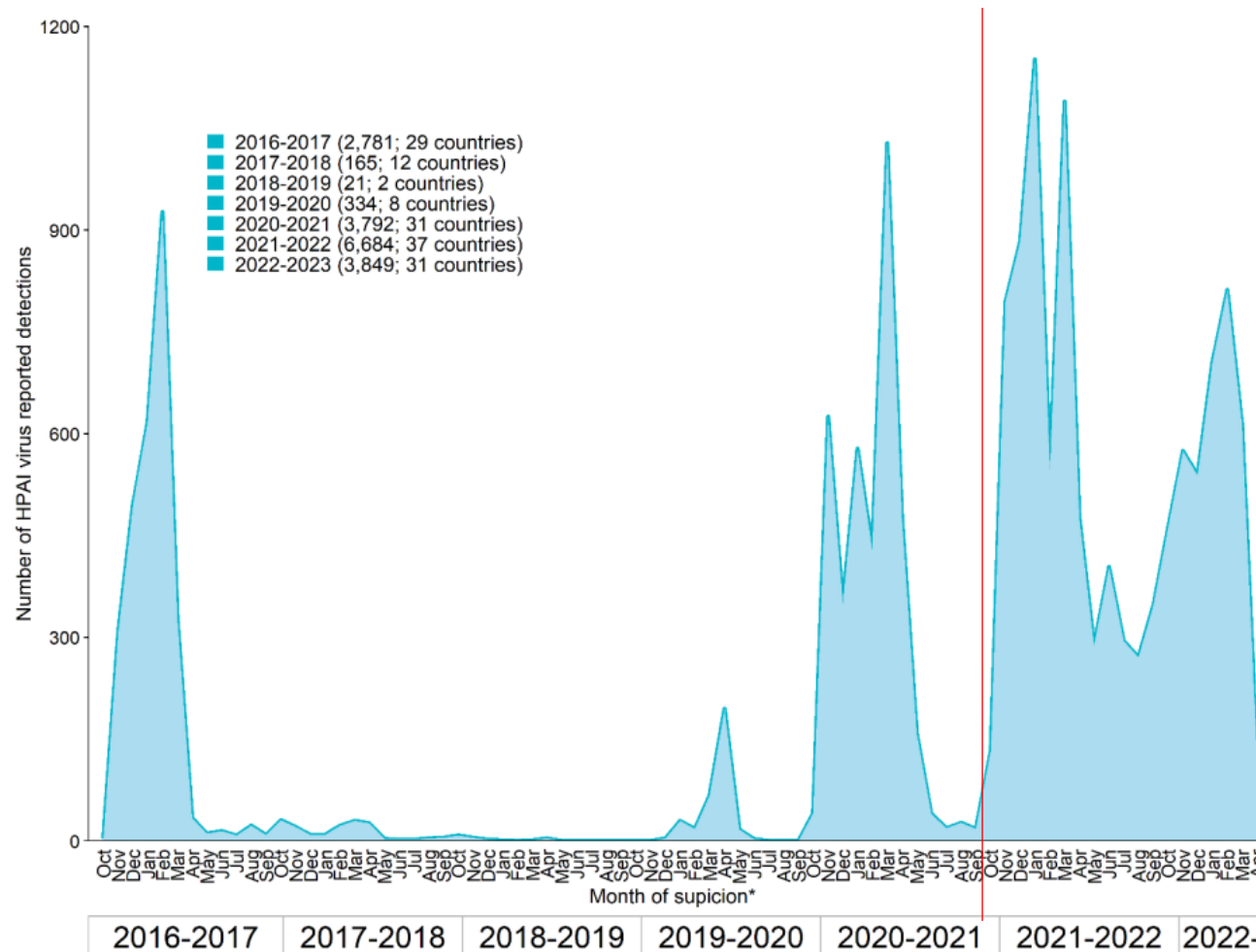
Virology

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/yviro

Genetic diversity of H5N1 influenza virus in China, 1996–2006

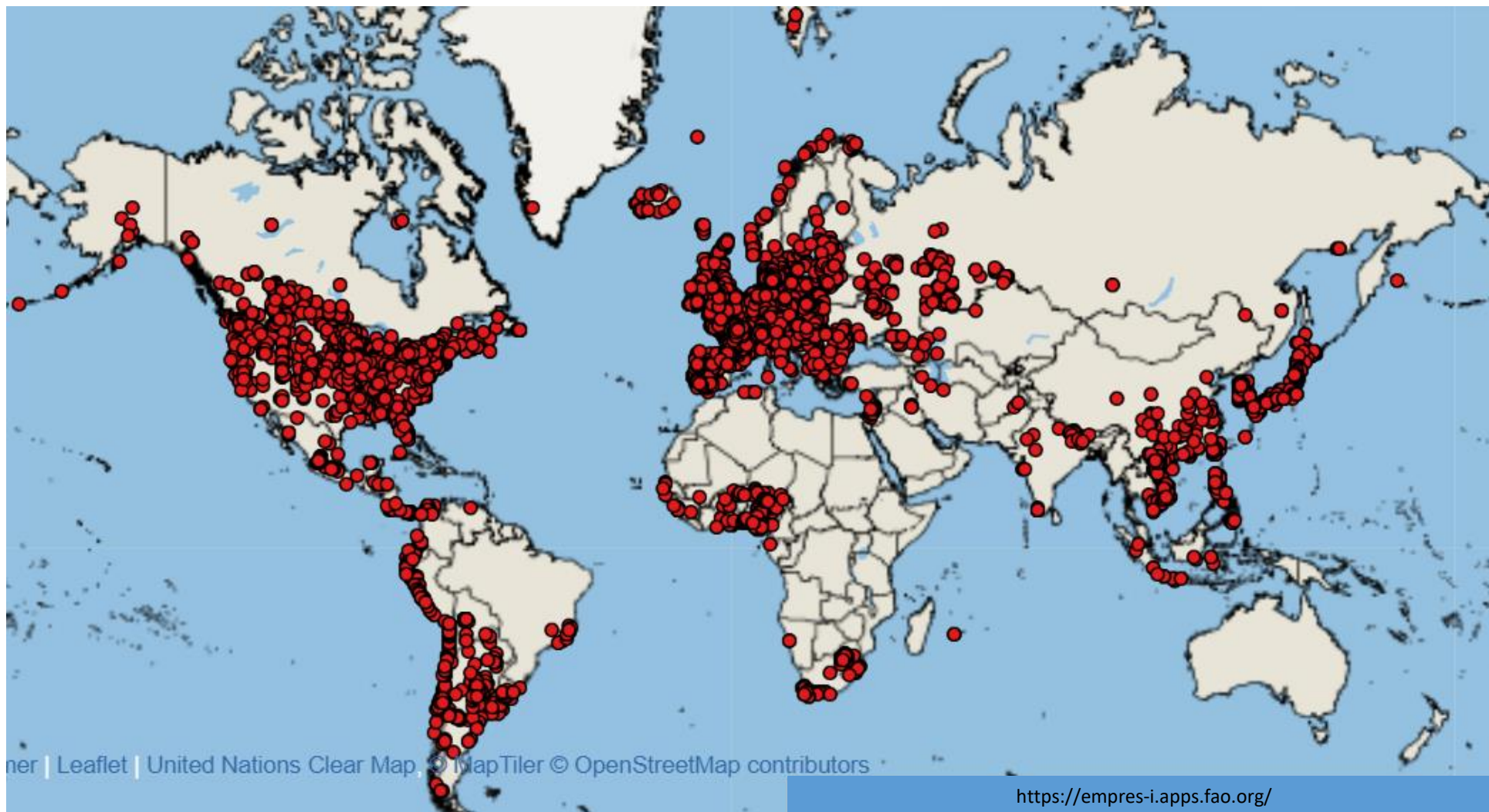
A HPAI járványok eredete és története

- Állandósuló jelenlét (Európa)



Madárinfluenza előfordulások világszerte

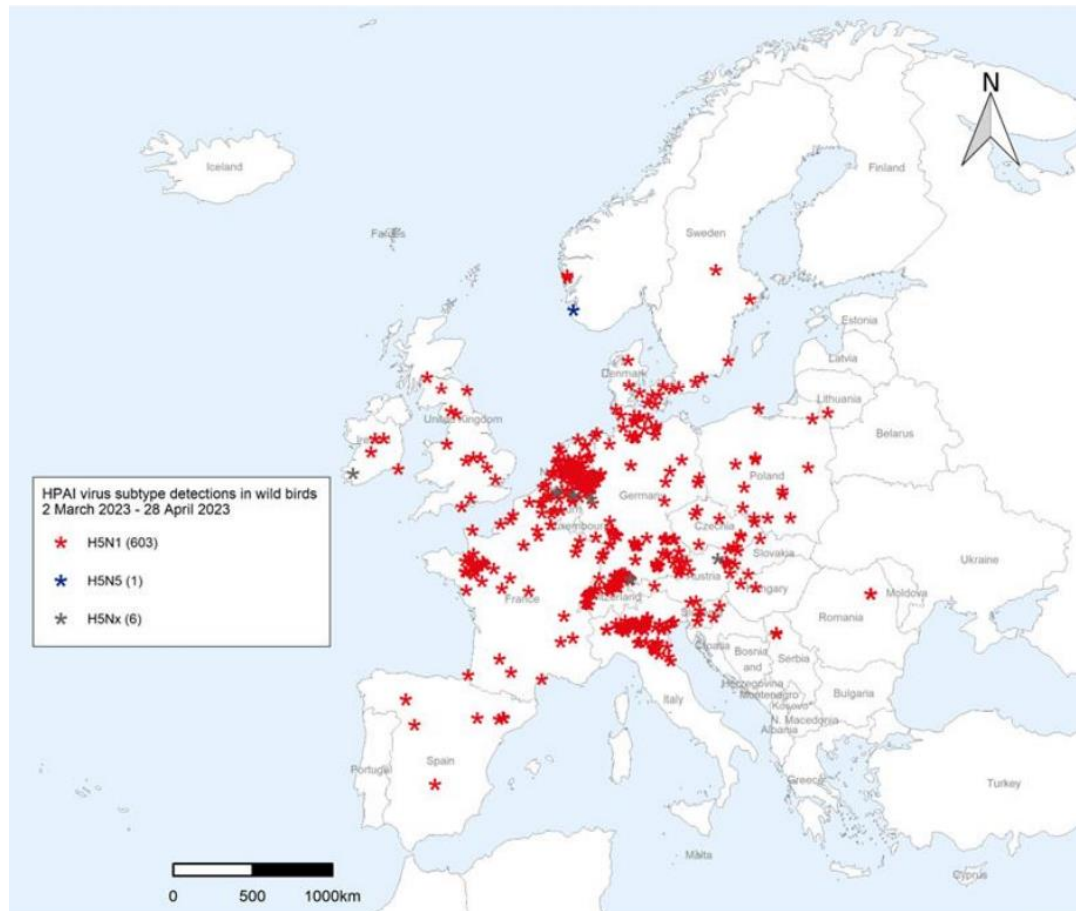
2021 októbere óta



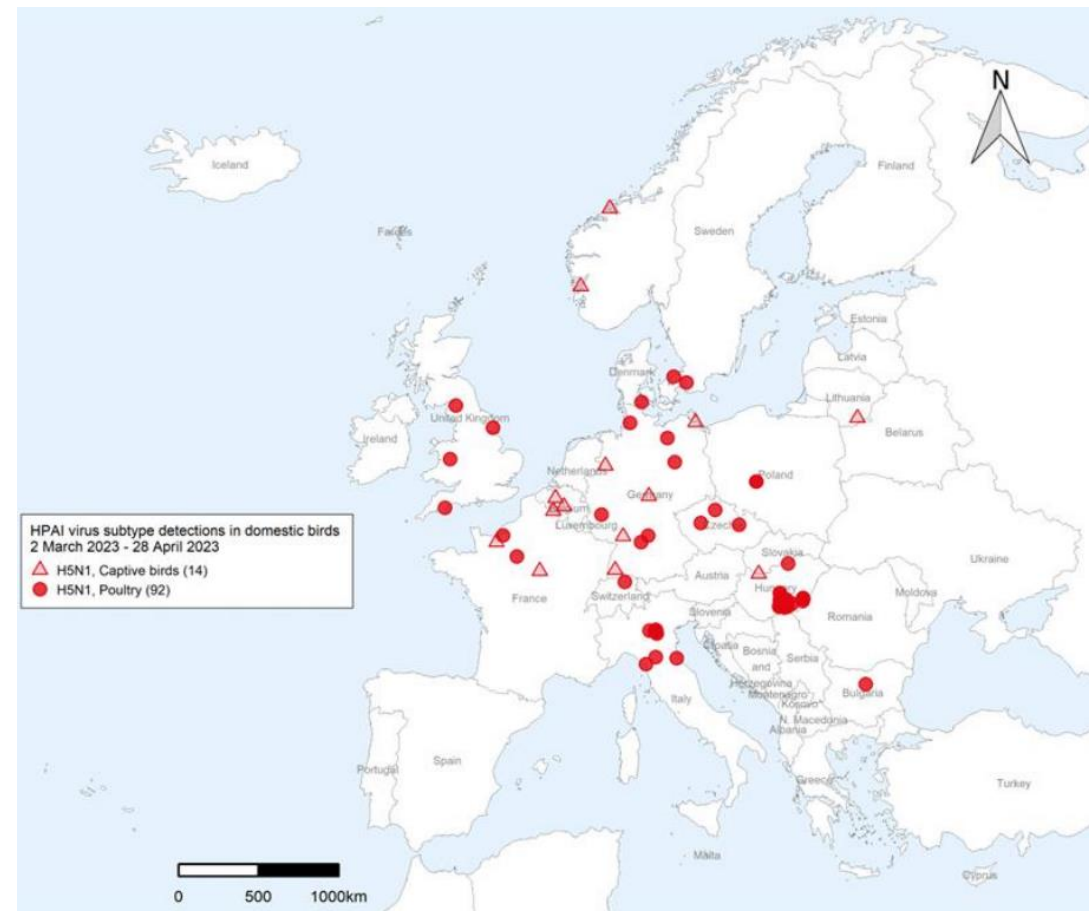
Madárinfluenza járvány Európában

2023 tavaszán

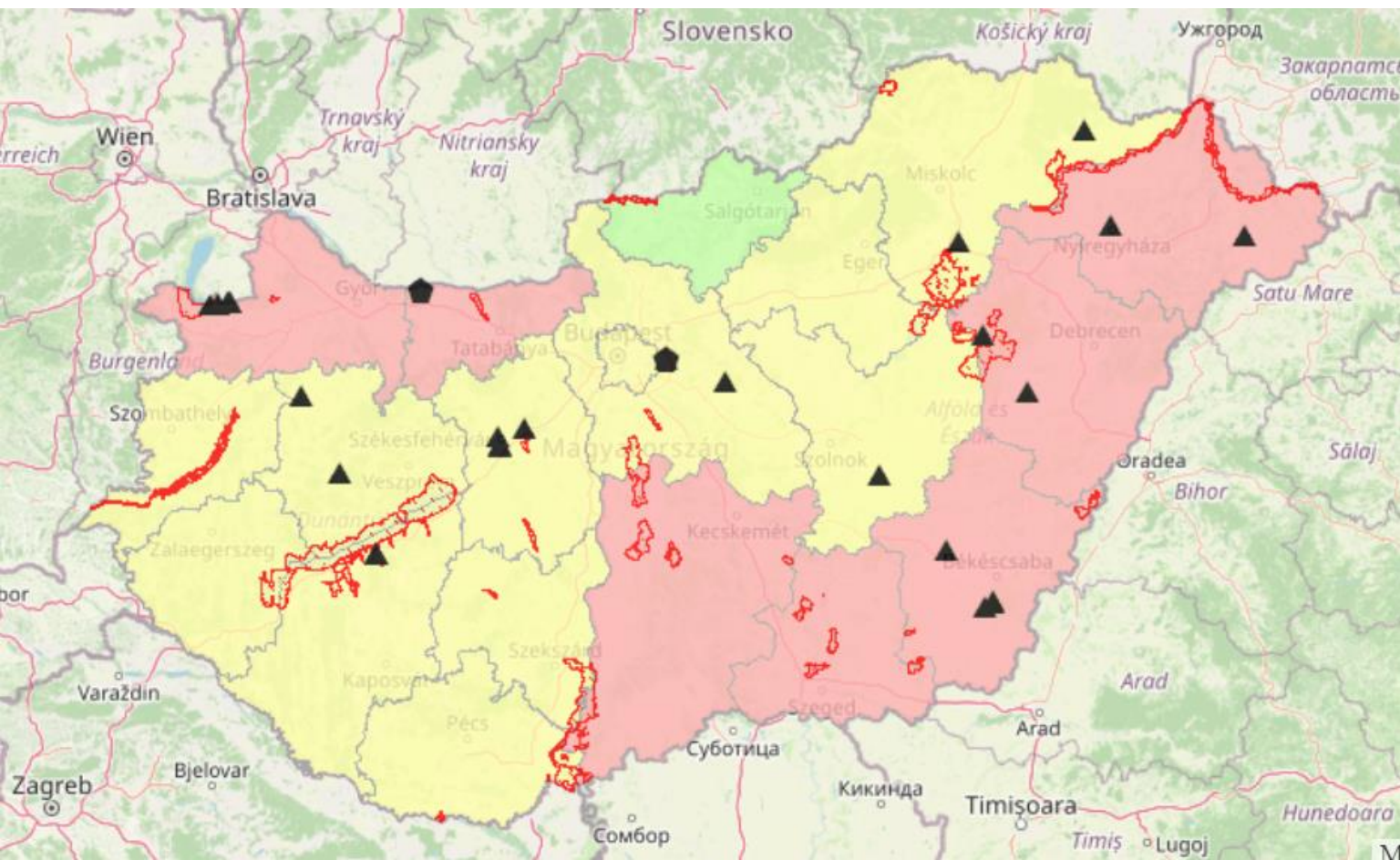
Vadon élő madarak



Baromfi



Aktuális HPAI helyzet



<https://portal.nebih.gov.hu/madarinfluenza>

☒ kitörési pontok (outbreak)



☒ védőkörzet (protection zone) 3km



☒ megfigyelési körzet (surveillance zone)



☒ kockázati besorolás (risk classification)



alacsony kockázatú terület



közepes kockázatú terület



magas kockázatú terület

Érvek és ellenérvek

Vakcinás védekezés

Megválaszolandó kérdés:

- Igaz-e , hogy a jelenlegi védekezési módszer az elvárásnak megfelelően működik és csak kis gazdasági és szociális következménnyel jár?
- Igaz-e, hogy az állatok fertőzéssel szembeni rezisztenciájának növelése segítheti a betegség megelőzését ill. a kártétel csökkenését?



Ha a válasz NEM az első és IGEN a második kérdésre akkor komolyan el kell gondolkozni a vakcinázás bevezetéséről.



DERZSY NAPOK 2022

A madárinfluenza elleni alternatív védekezés lehetőségei

Ideje-e változtatni a védekezés stratégiáján?

Dr. Palya Vilmos
Tudományos tanácsadó
Ceva-Phylaxia Zrt.

Avian Influenza: Epi



Érvek és ellenérvek



Vakcinázás: *Érvek és Ellenérvek*

Ellenérvek:

Megfelelő
vakcinák
hiánya

Antigén
driftet
segíti

Jelentési
morál
romlik

Irtás
Hatékonyabb?

Néma
űrités

Endémias
fertőzéshez
vezethet

Biológiai
biztonság
hanyagolása

Kereskedelem
gátolt

Vakcinázott
állományok
ellenőrzése?

Reasszortálódást
segíti

Gátolja a
mentesítést

Exit
stratégia?

Érvek és ellenérvek

Ellenérv: vakcinázás gátolja/megakadályozza a nemzeti és nemzetközi kereskedelmet

Ez a jelen helyzet

OIE code nem tiltja a kereskedést vakcinázást alkalmazó helyekről - tárgyalásos megegyezés

Megfelelő felderítő módszer alkalmazásával igazolható a vakcinázott állományok mentessége

Nem befolyásolja a nem vakcinázott állományok státuszát (zoning/compartiment)

Néma
űrités

Endémias
fertőzéshez
vezethet

Vakcinázott
állományok
ellenőrzése?

Reasszortálódást
segíti

Gá
men

ve

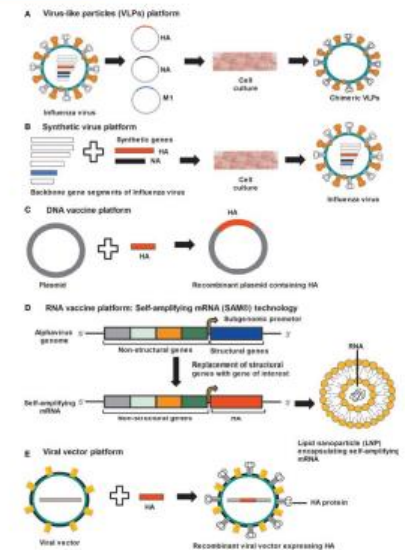
Irtás

Utókezelés?

Ellenérv: nincsenek hatékony vakcinák

- A jelenleg elérhető vagy közeljövőben elérhető AI vakcinák öt technológián alapulnak:

- Teljes vírust tartalmazó vakcinák \Rightarrow vad típusú vírus vagy reverz genetikával (RG) előállított;
- Alegység HA-antigén vagy vírusszerű részecskék (VLP);
- Vírusvektorok (élő) az AI-vírus HA expresszálására;
- mRNS alapú vakcinák H5 AI vírus géninzerrel;
- DNS vakcinák (HA gén).





A modern vakcinák új lehetőségeket nyitnak a H5 madárinfluenza elleni védekezésben

Csirke és pulyka



Teljes, élőlt vírust tartalmazó vakcinák (hagyományos technológia)

- nehezen tartható naprakészen
- nem elkülöníthető a természetes fertőzéstől

Vektor vakcinák (új technológia) Vectormune AI (H5)



Kacsa, liba és pulyka



Teljes, élőlt vírust tartalmazó vakcinák (hagyományos technológia)

- nehezen tartható naprakészen
- nem elkülöníthető a természetes fertőzéstől

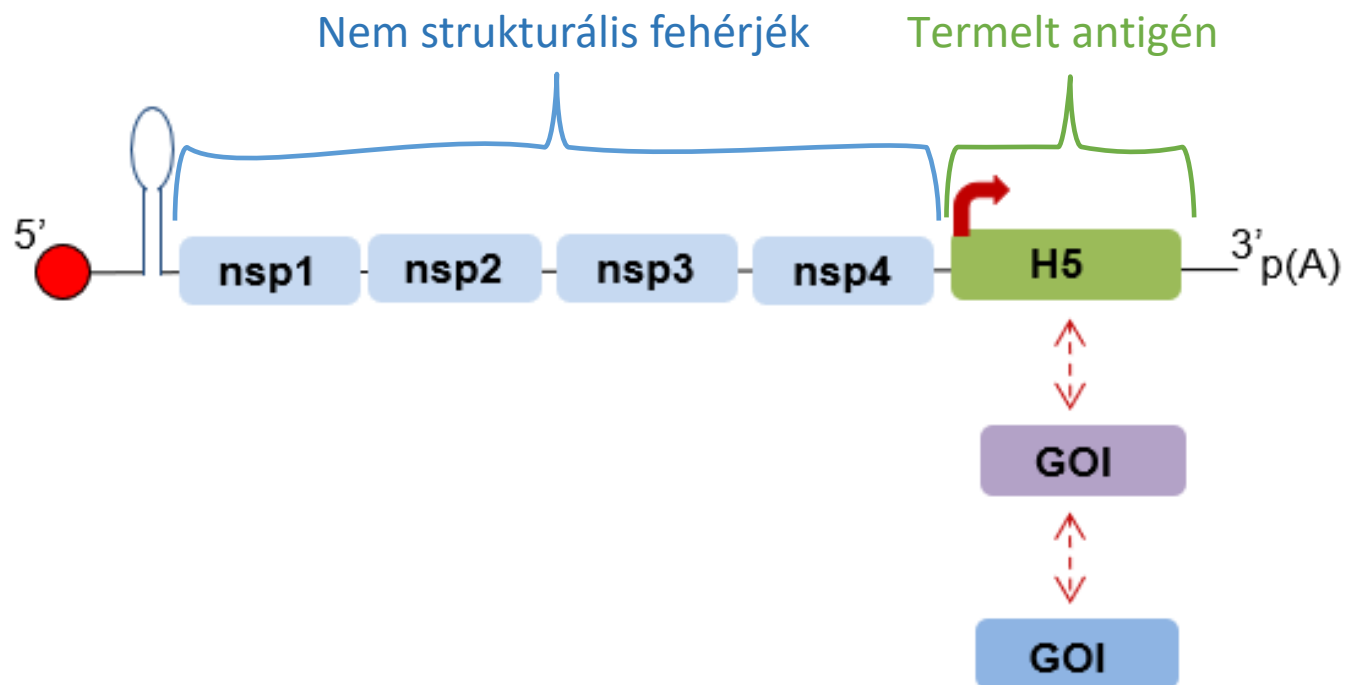
Nukleotid (RNS) vakcinák (új technológia)

(Vector HVT nem hatékony kacsában, libában)

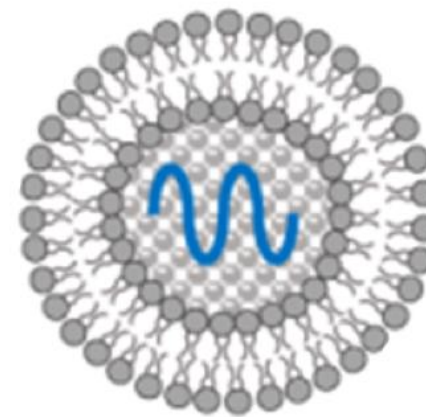
A legújabb technológia a legveszélyeztetettebb fajokban



Nukleotid (RNS) vakcina (új technológia)



Lipid alapú hordozó (carrier, „adjuváns”)



A kis dózisban való alkalmazhatóságért felelős nem-strukturális fehérjék

Módosított H5 gén a [A/duck/France/161108h/2016](#) HPAIV H5N8 izolátumból

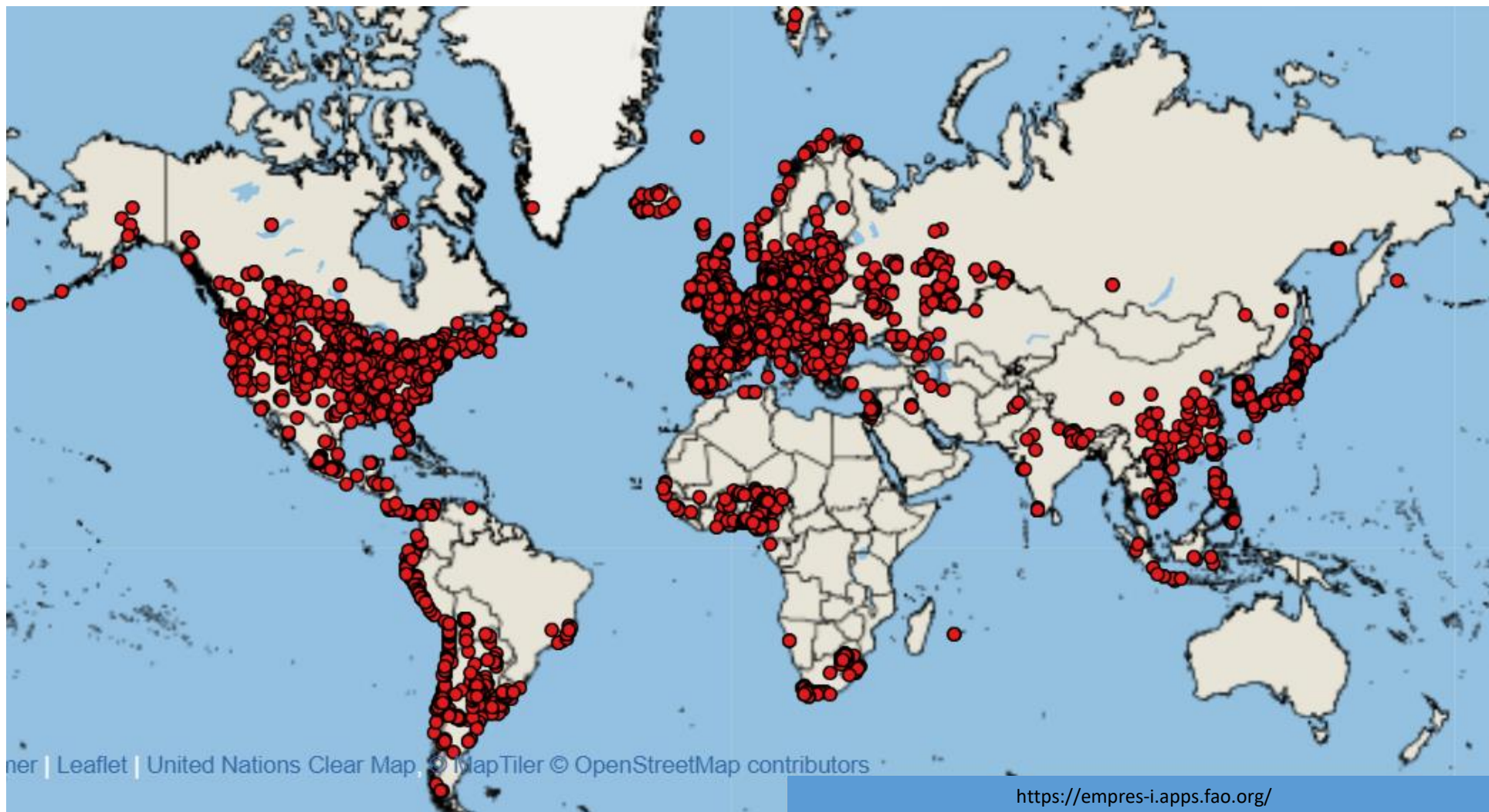
Lipid vagy polymer alapanyagú „hordozóanyag” segítik a vakcinamolekula sejtbe jutását

Naprakészen tartható (ha szükséges....)

A vakcinázott állományok felismerhetők, csak a H5 antigénre termelődik ellenanyag (DIVA) (i.e. nincs N nukleoprotein elleni ellenanyag!)

Madárinfluenza előfordulások világszerte

2021 októbere óta





Gyártása fenntartható, kis ökológiai lábnyomot hagy

- sejt-, szövet- és tojásmentes technológiával, jól jellemzett reagensek felhasználásával készül
- egy dózis a mikrogramos nagyságrendben van
- egy gyártási tétel antigén néhány liter - 10 liter térfogatú
- kis alapterületű üzemben előállítható





**Köszönöm a
figyelmet!**

....

**Folyt. köv.:
Gyuró Zsuzsanna**

Klinikai vizsgálatok, gyakorlati kipróbálás



Gyuró Zsuzsanna
Kobulej Ildikó



mulard kacsa

- ártalmatlanság
- alkalmazás közbeni stabilitás
- 10x dózis
- hatékonyság 2 héttel a 2. oltást követően (6 hetes korban)
- hatékonyság 9 héttel a 2. oltást követően (13 hetes korban)
- hatékonyság 2 héttel a 3. oltást követően (20 hetes korban)

liba

- ártalmatlanság
- alkalmazás közbeni stabilitás
- 10x dózis
- együttes alkalmazás








SPF csirke

- ártalmatlanság
- alkalmazás közbeni stabilitás
- 10x dózis, dózis–immunválasz
- immunválasz vizsgálata különböző sarzsokkal
- stabilitás
- hatékonyság 2 héttel a 2. oltást követően (három különböző vakcina dózissal)





Gyakorlati kipróbálás tenyészliba állományban

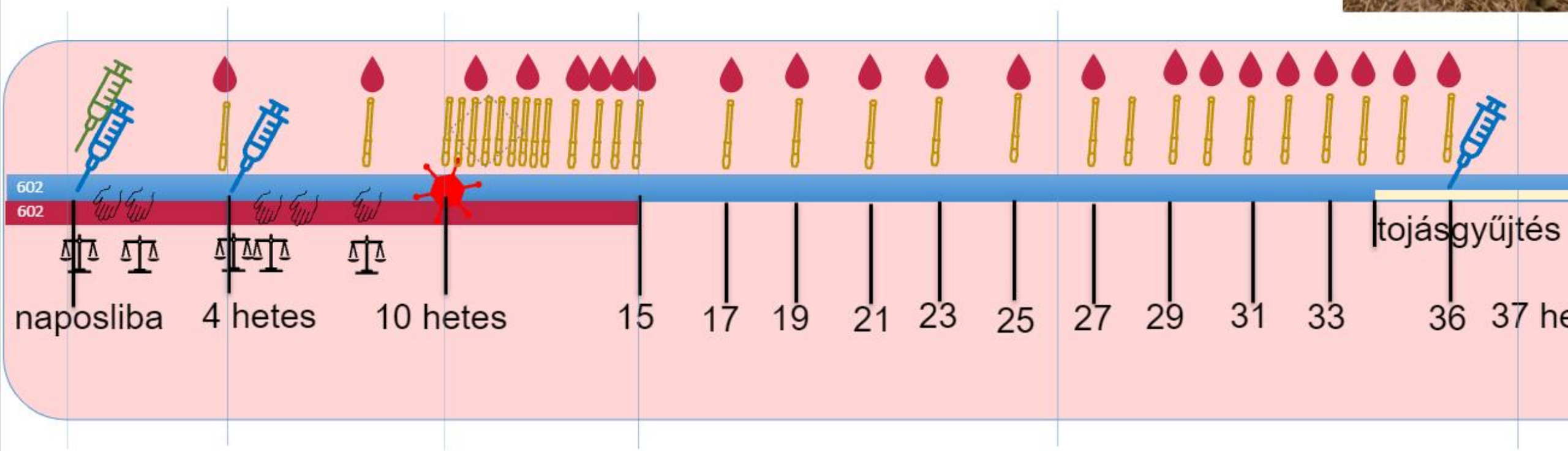
-  Respons AI H5,  HNEG oltás
-  testtömeg-mérés
-  helyi reakció vizsgálat
-  vérvétel
-  tamponminta-vétel
-  H5N1

nébih
termőföldtől
az asztalig

Nemzeti Élelr
Állatgyógyászati Tei
1107 Budapest, Szál
1475 Budapest, Pf.:
Telefon: +36 (1) 433
ati@nebih.aov.hu

Iktatószám: 5300
Ügyfél iktatószám
Tárgy: Avian Infl
készítmény gyak
engedélyezése

KoBo Bt., Csólyospálos



- **Mortalitás**

Aspecifikus technológiai elhullások az első nyolc héten (1.7-2.8%)

- **Oltást követő klinikai vizsgálatok**

nincsenek általános tünetek, nincsenek helyi reakciók (n=20)

- **Szerológia**

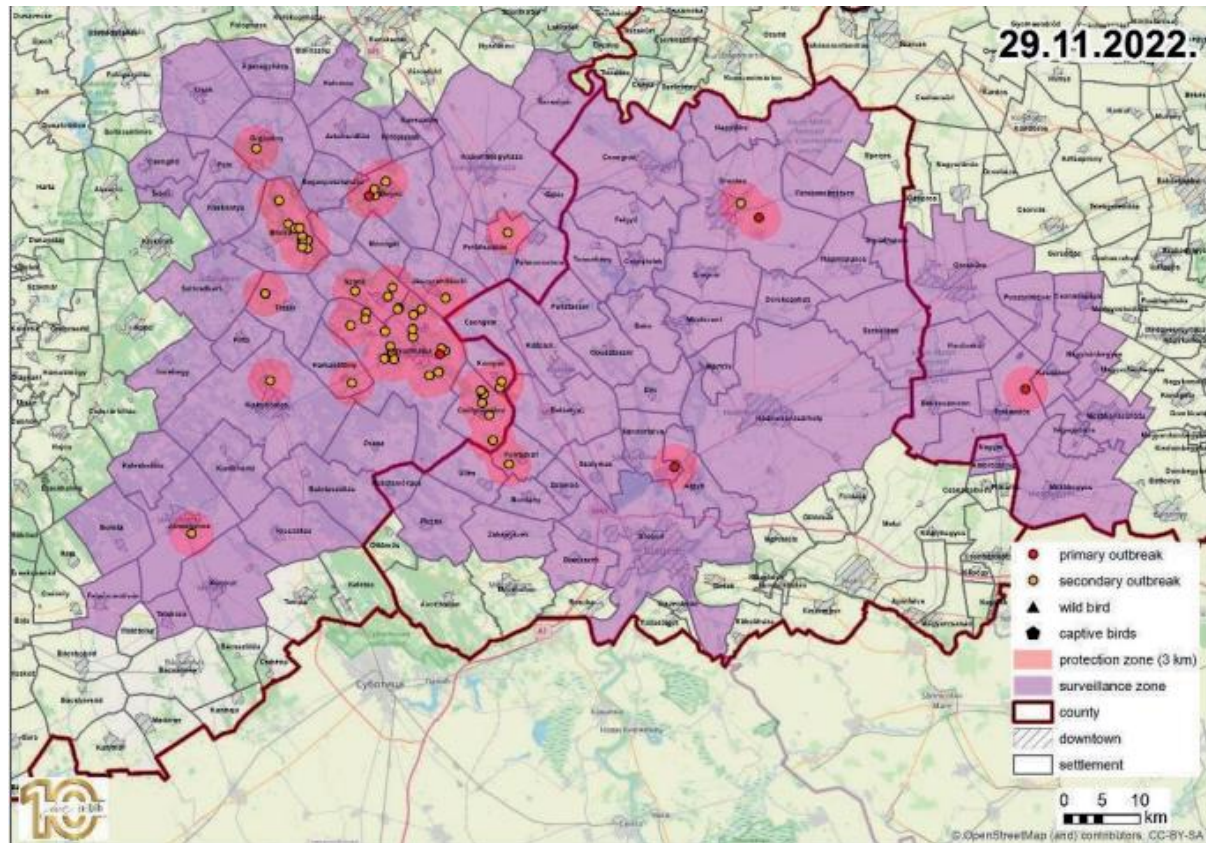
szerokonverzió az oltott csoportban (H5 ELISA),
vadvírus terhelés nem volt (nukleoprotein ELISA)

- **Testtömeg-gyarapodás**

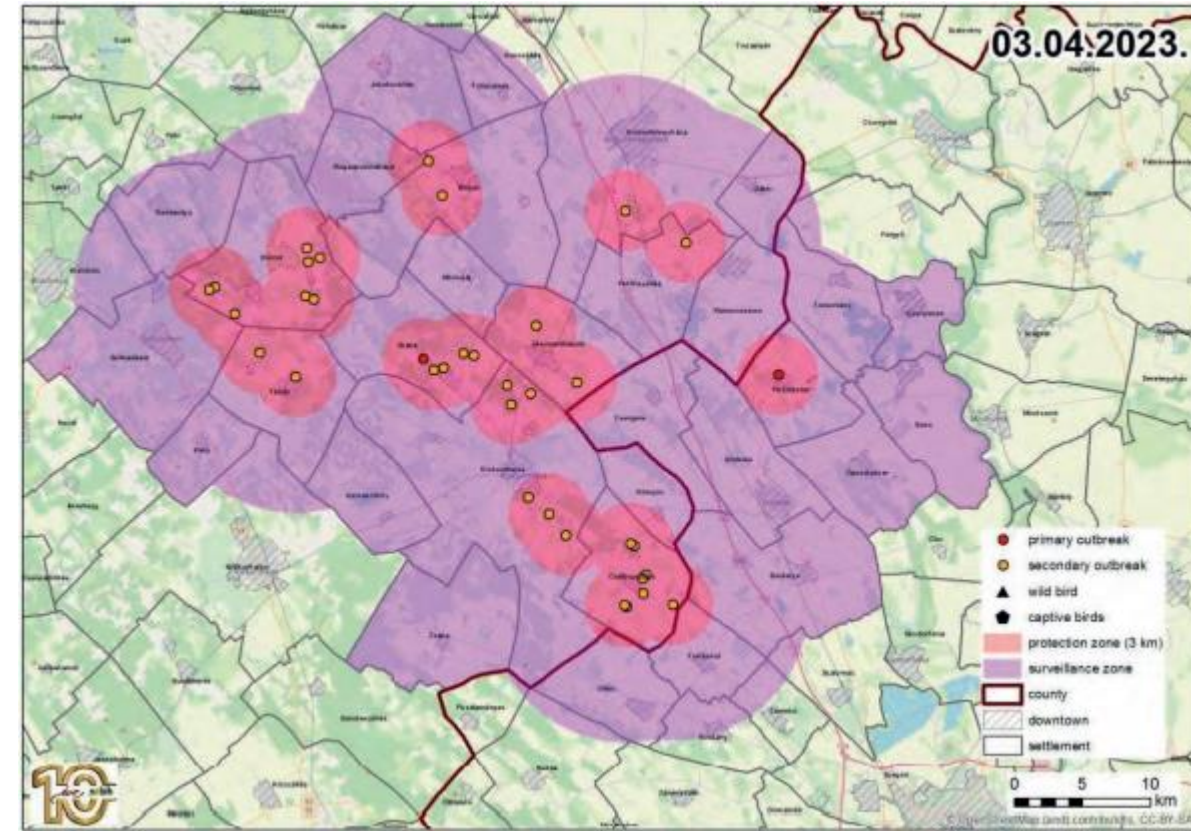
kiegyenlített

Hatékonysági eredmények

2022. ősz



2023. tavasz



Madárinfluenza kitörések Csólyospálos környékén 2022. november-december



Dátum	Település (kitörések száma)
2022.11.17.	Kiskunmajsa
2022.11.18.	Kiskunmajsa
2022.11.20.	Kiskunmajsa (3x), Csólyospálos
2022.11.21.	Kiskunmajsa (3x)
2022.11.23.	Kiskunmajsa, Csólyospálos, Kömpöc
2022.11.24.	Kiskunmajsa (5x), Csólyospálos
2022.11.25.	Kiskunmajsa (3x), Kömpöc, Csólyospálos
2022.11.28.	Csólyospálos (2x), Kiskunmajsa
2022.11.29.	Csólyospálos
2022.11.30.	Kömpöc, Csólyospálos
2022.12.01.	Csólyospálos
2022.12.03.	Kiskunmajsa (2x)
2022.12.04.	Kiskunmajsa
2022.12.07.	Kiskunmajsa
2022.12.09.	Kiskunmajsa
2022.12.16.	Kiskunmajsa

Első tünetek megjelenése

- 2022. november 26-án, a kontrolokban (tízhetes korban)
- az oltott csoportban hat hét telt el a második oltás óta
- a legtöbb elhullás az első héten történt
- teljes mortalitás a járványkitörés alatt (a kontrol csoport felszámolásáig):

Respons AI H5 csoport: 2,9%

oltatlan kontrol csoport: 76,2%

A járvány lecsillapodása

- kontrol csoportban is visszaesett a mortalitás a technológiából adódó elfogadott mértékre a tizedik napra
- utolsó HPAI eset a vakcinázott csoportban: december 5-e
- **a kontrol csoport felszámolása: 2022. december 28.**

Oltott csoport

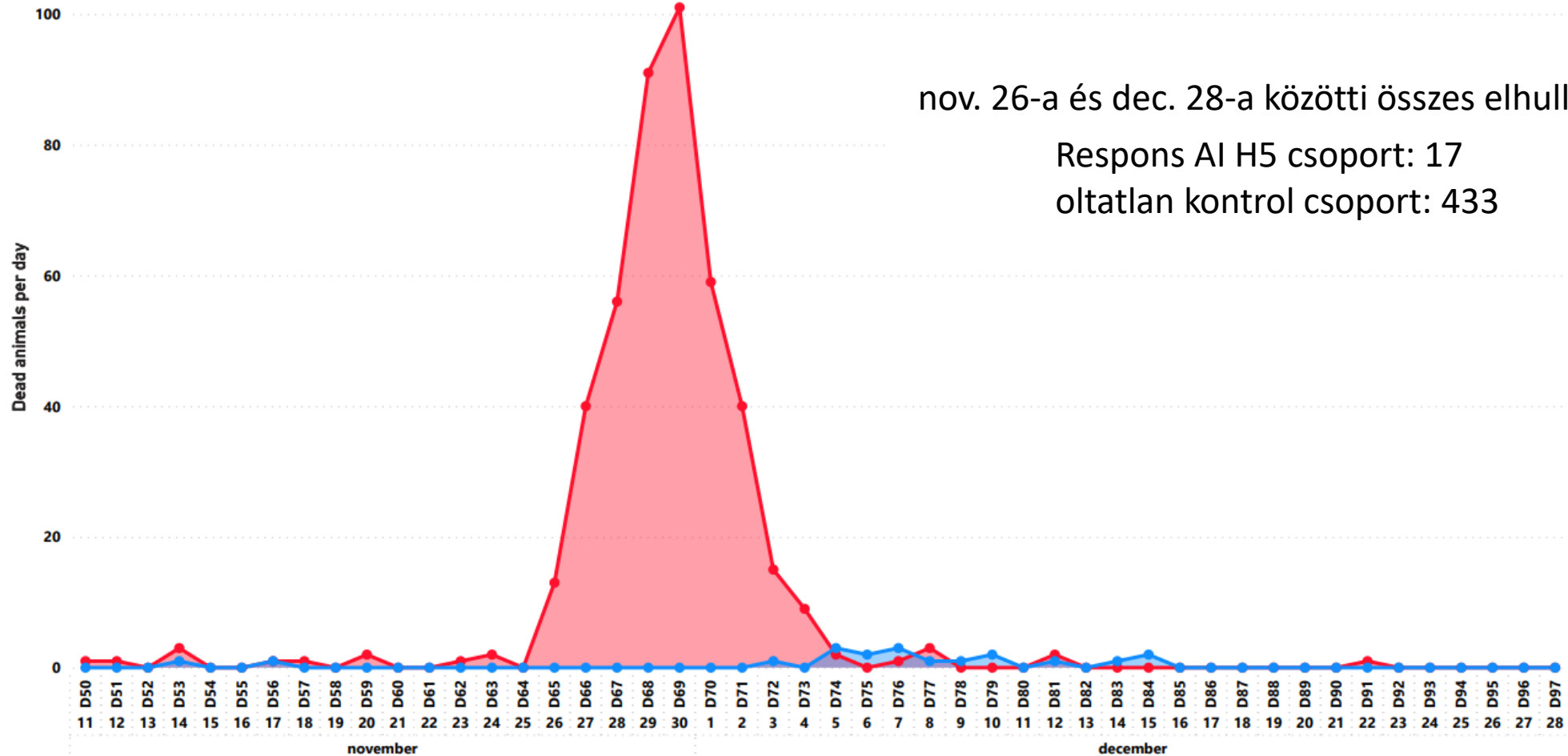


Kontrol csoport

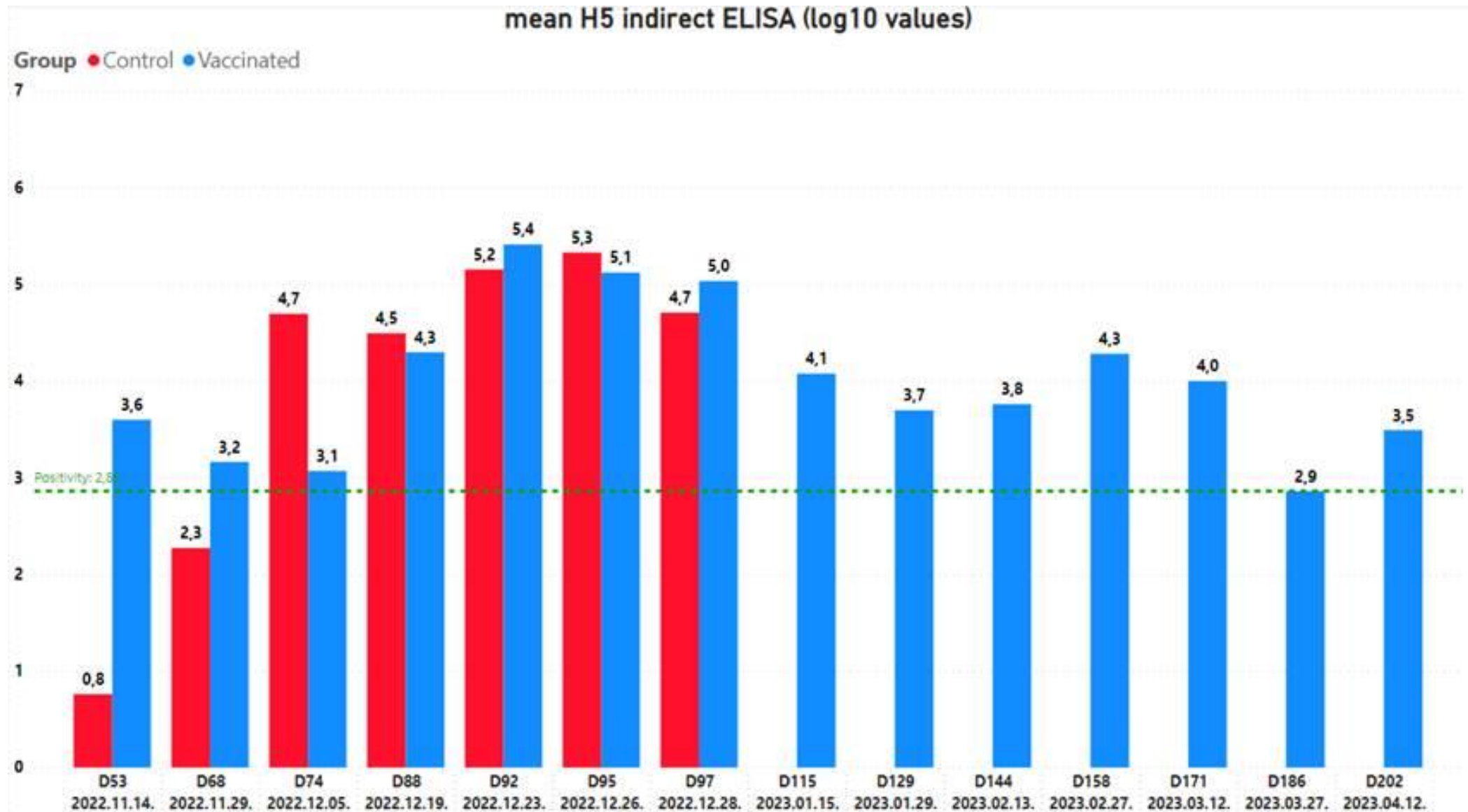


Napi elhullások a járványkitörés előtti két héttől a kontrol csoport felszámolásáig

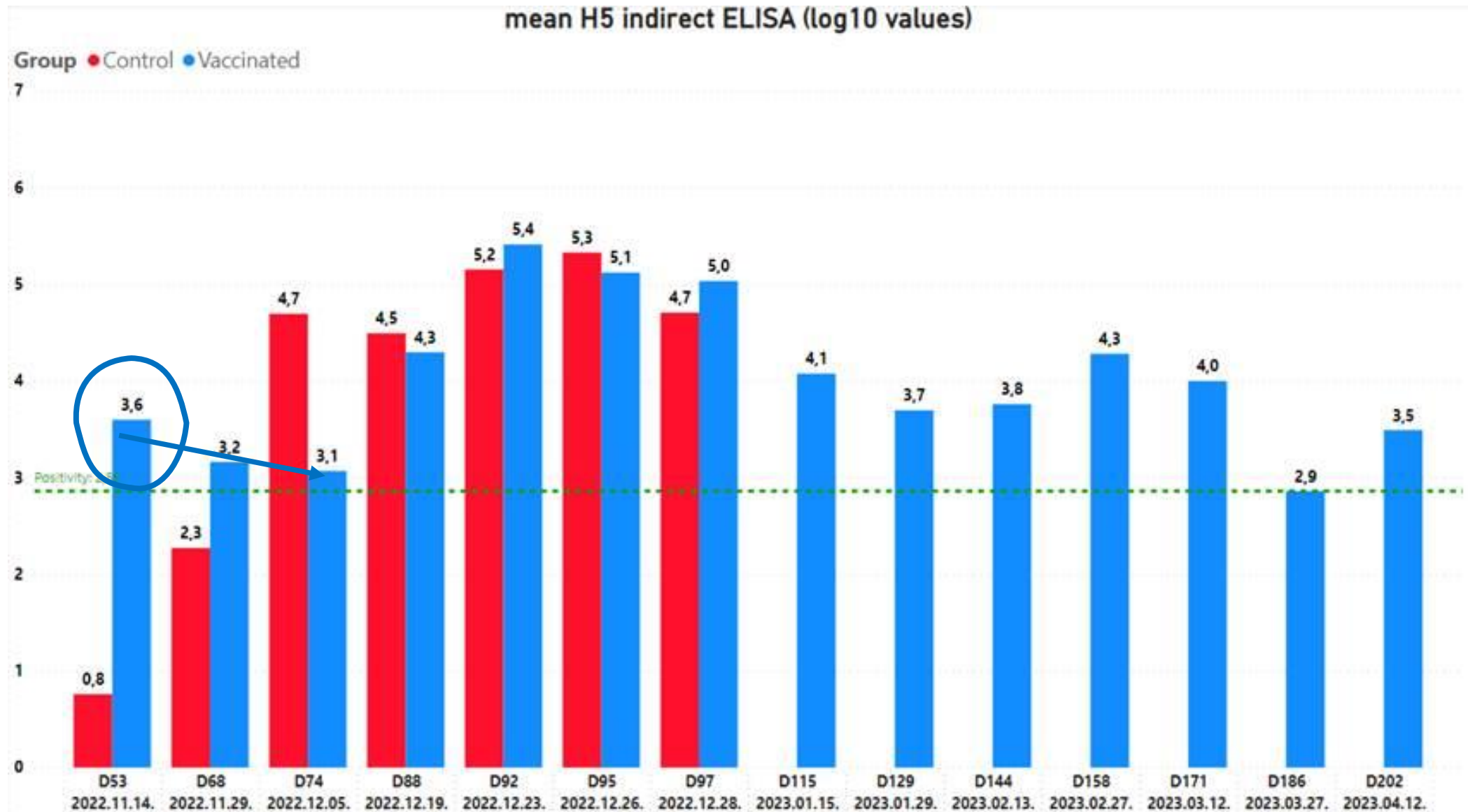
Group ● Contr ● Vacc



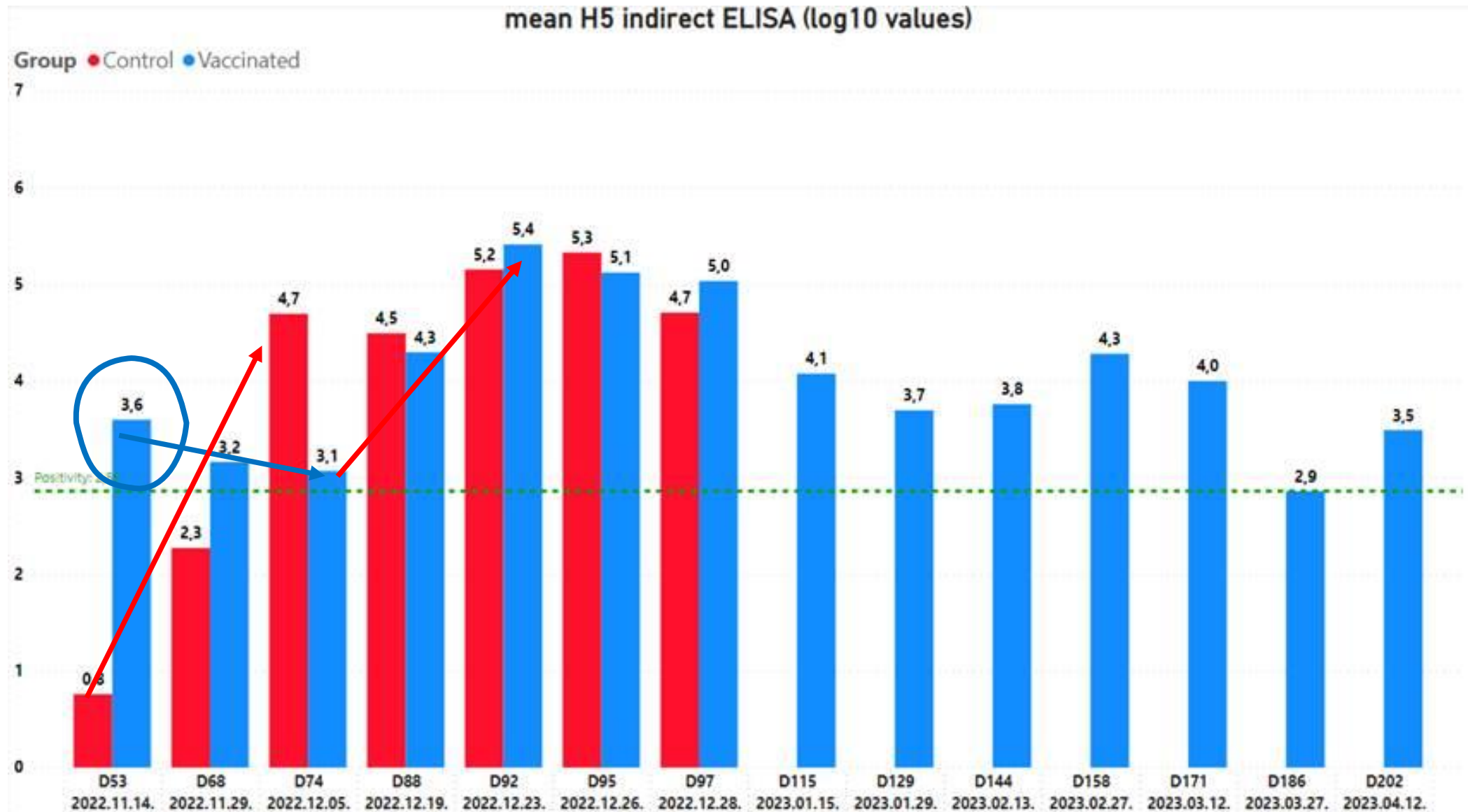
H5 szerológia – titer (log10)



H5 szerológia – titer (log10)



H5 szerológia – titer (log10)

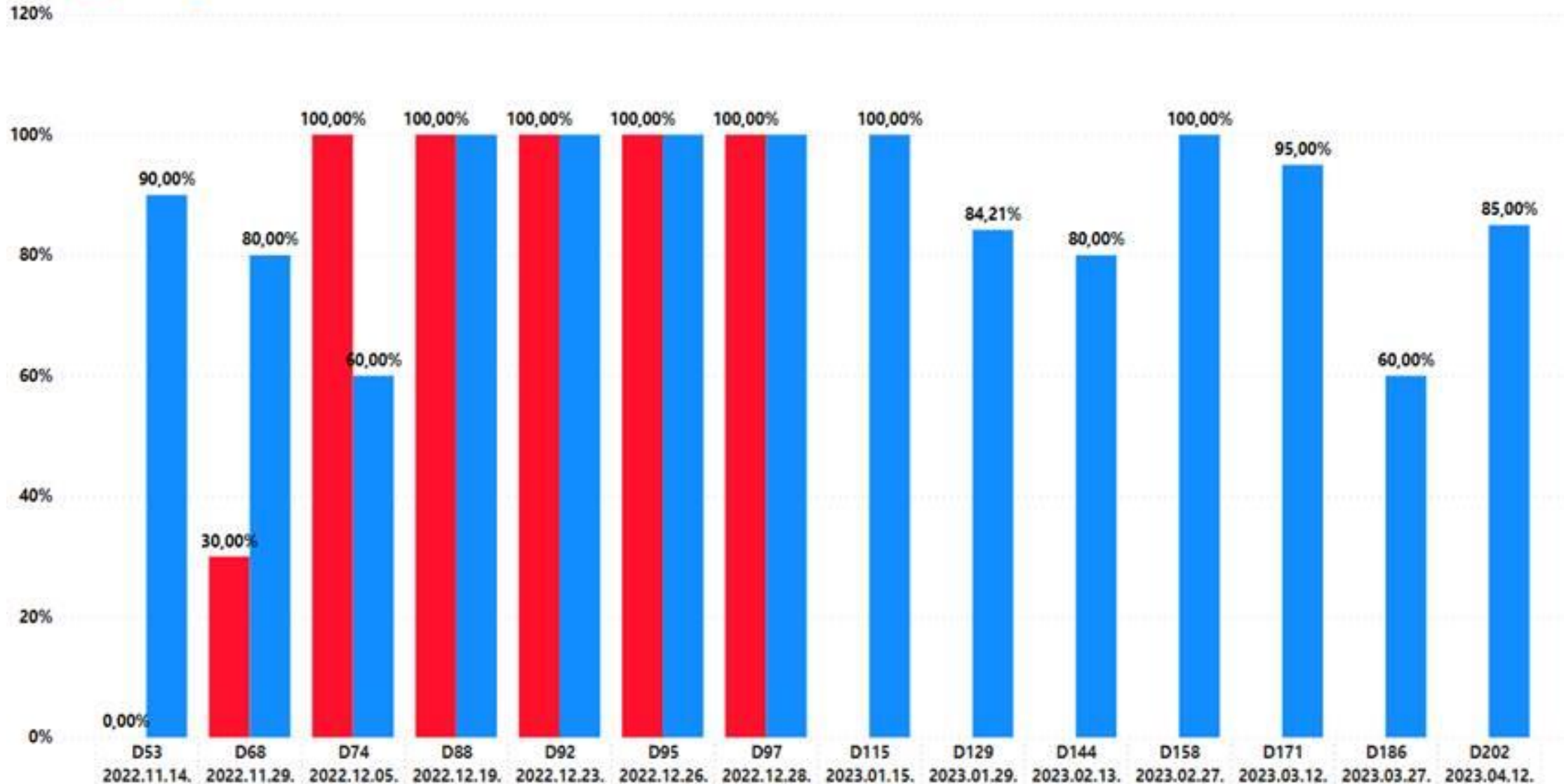


H5 szerológia – pozitivitási arány



H5 indirect ELISA positivity ratio

Group ● Control ● Vaccinated

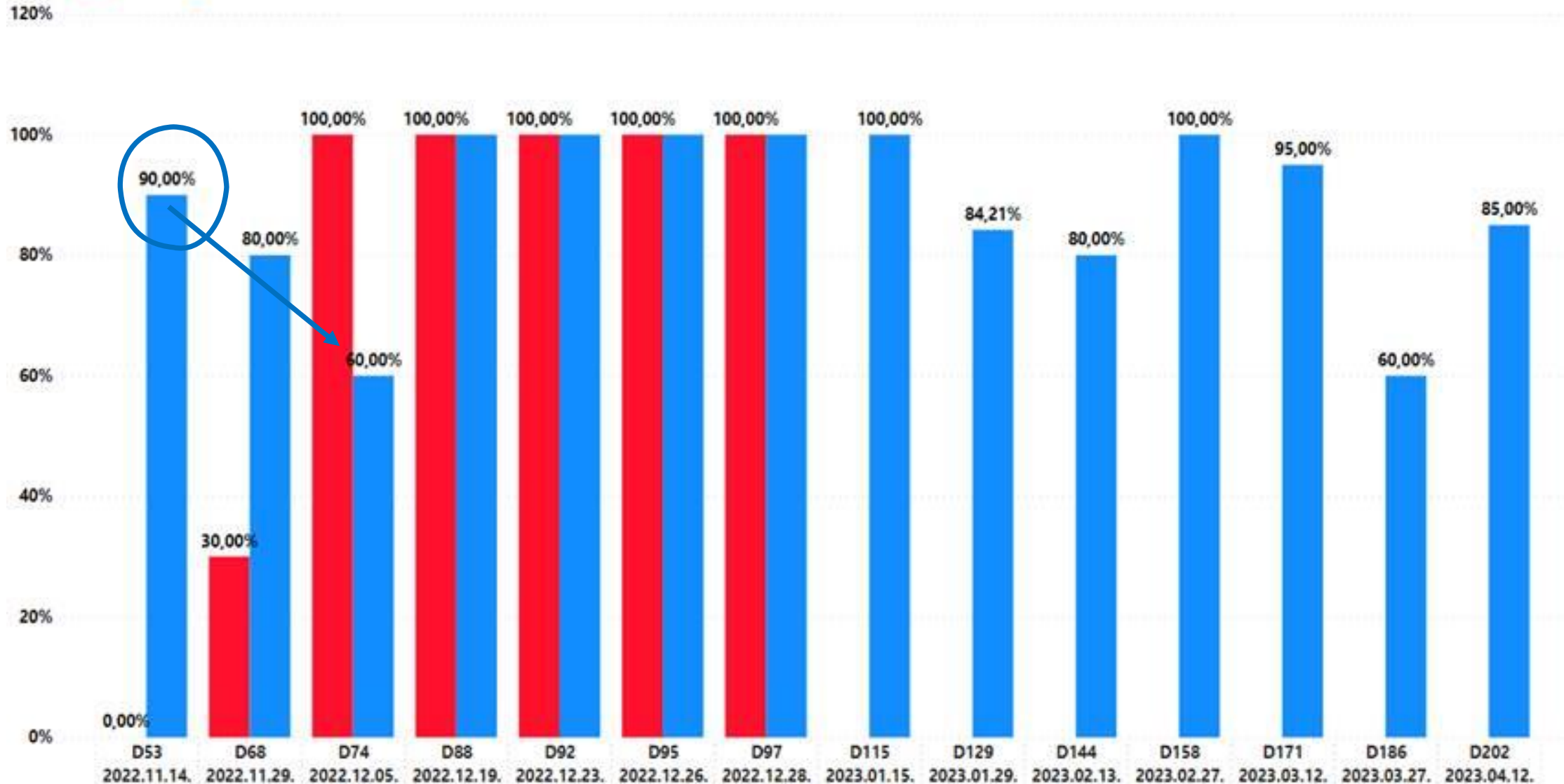


H5 szerológia – pozitivitási arány



H5 indirect ELISA positivity ratio

Group ● Control ● Vaccinated

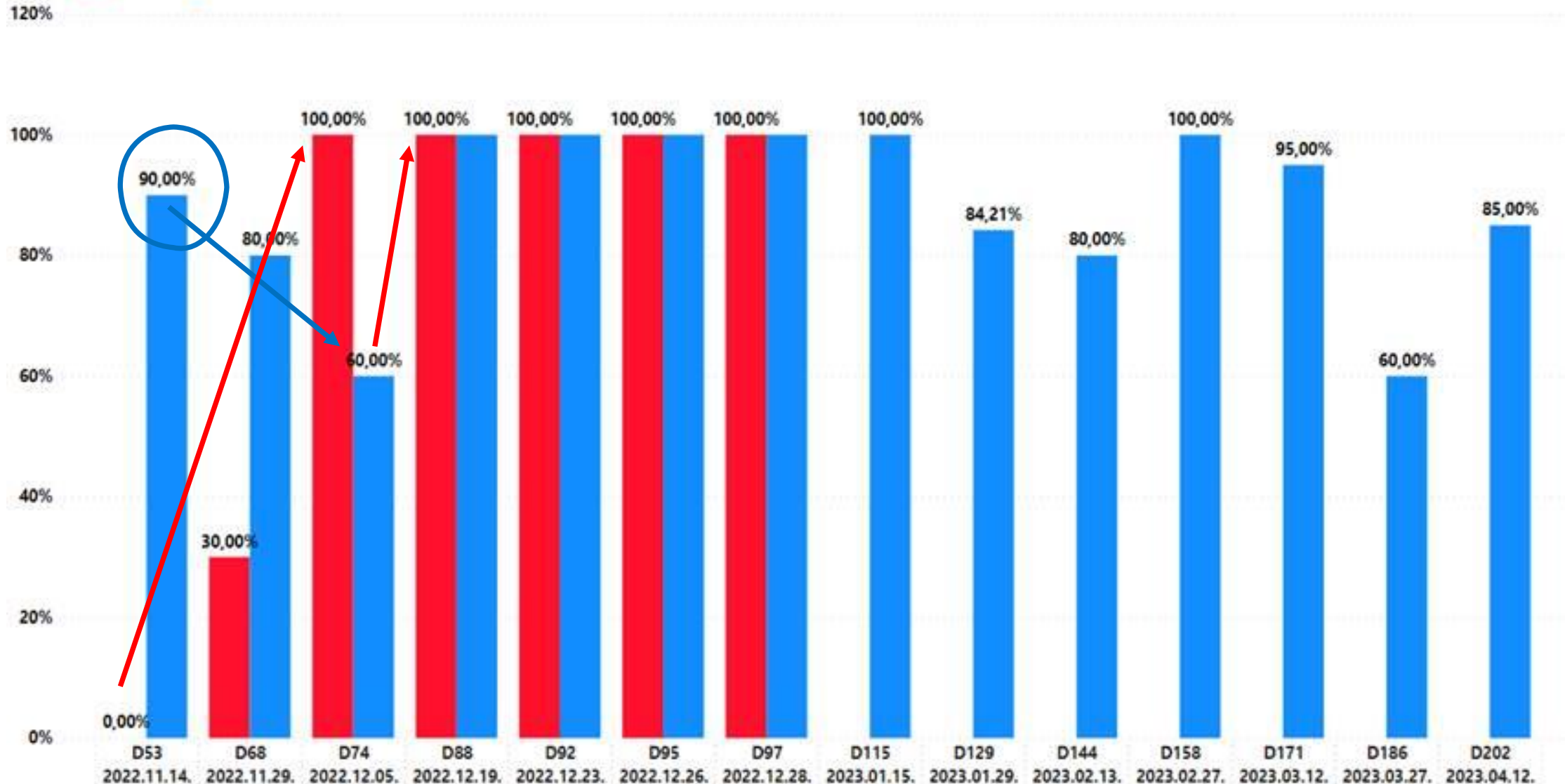


H5 szerológia – pozitivitási arány

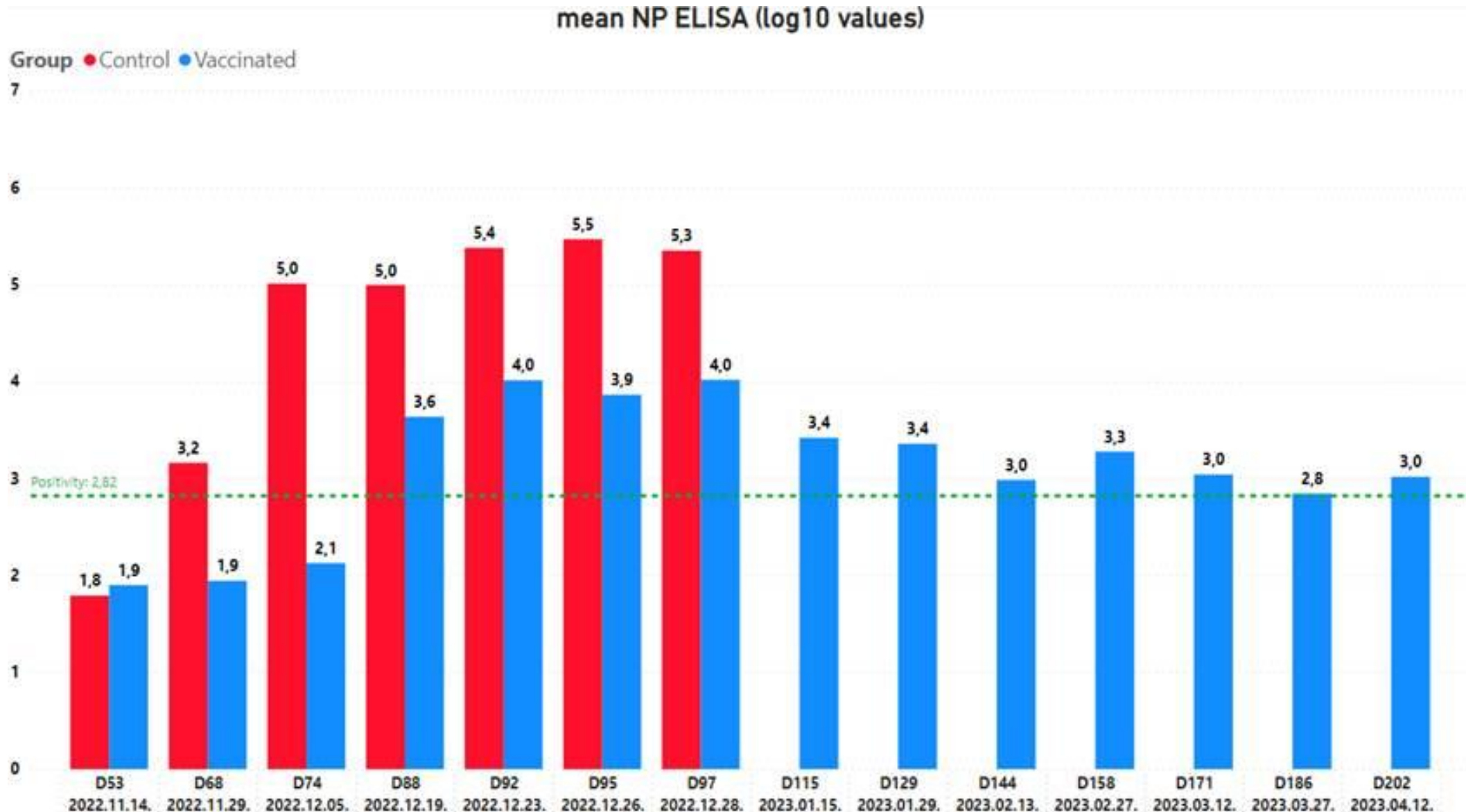


H5 indirect ELISA positivity ratio

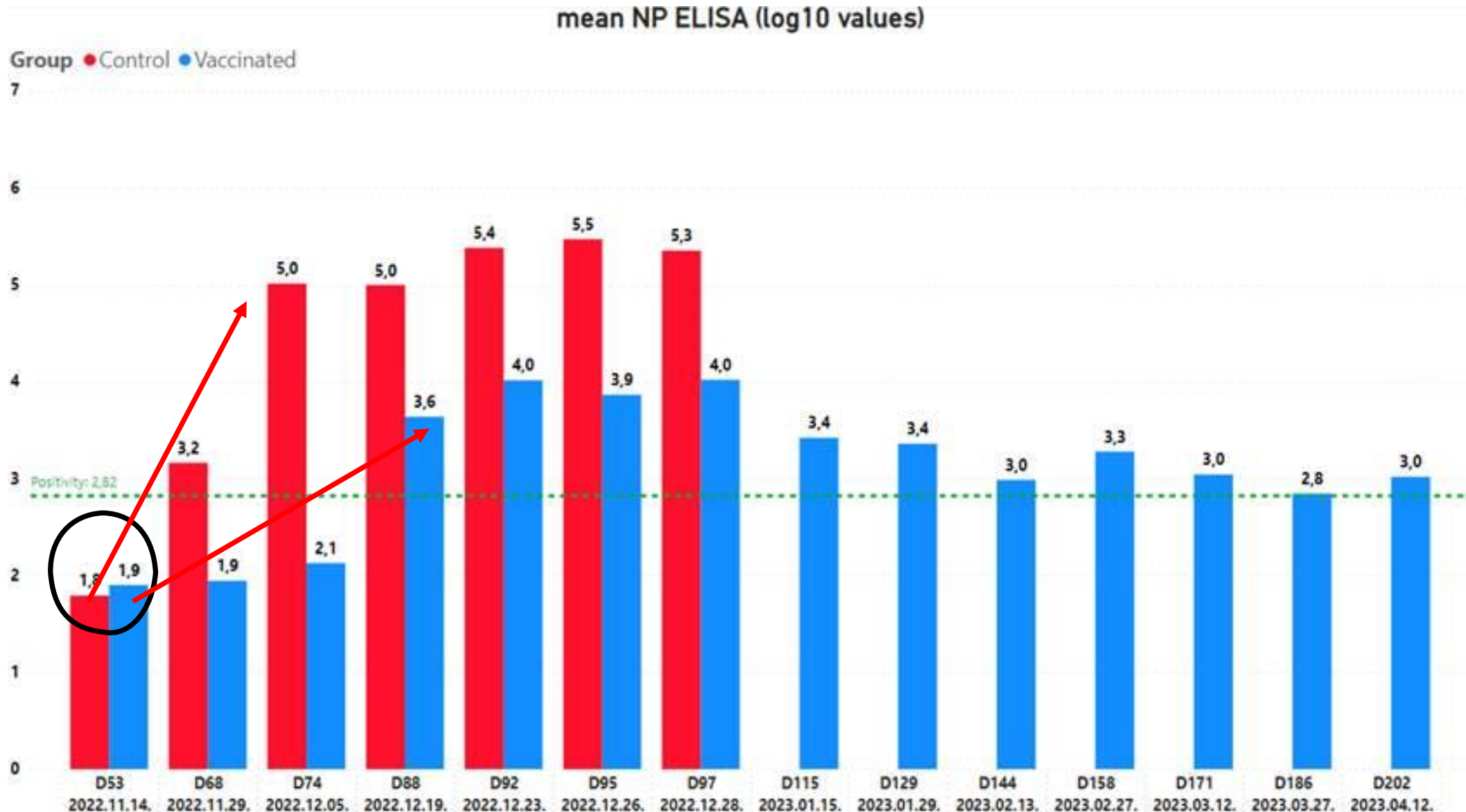
Group ● Control ● Vaccinated



NP szerológia – titer (log10)



NP szerológia – titer (log10)

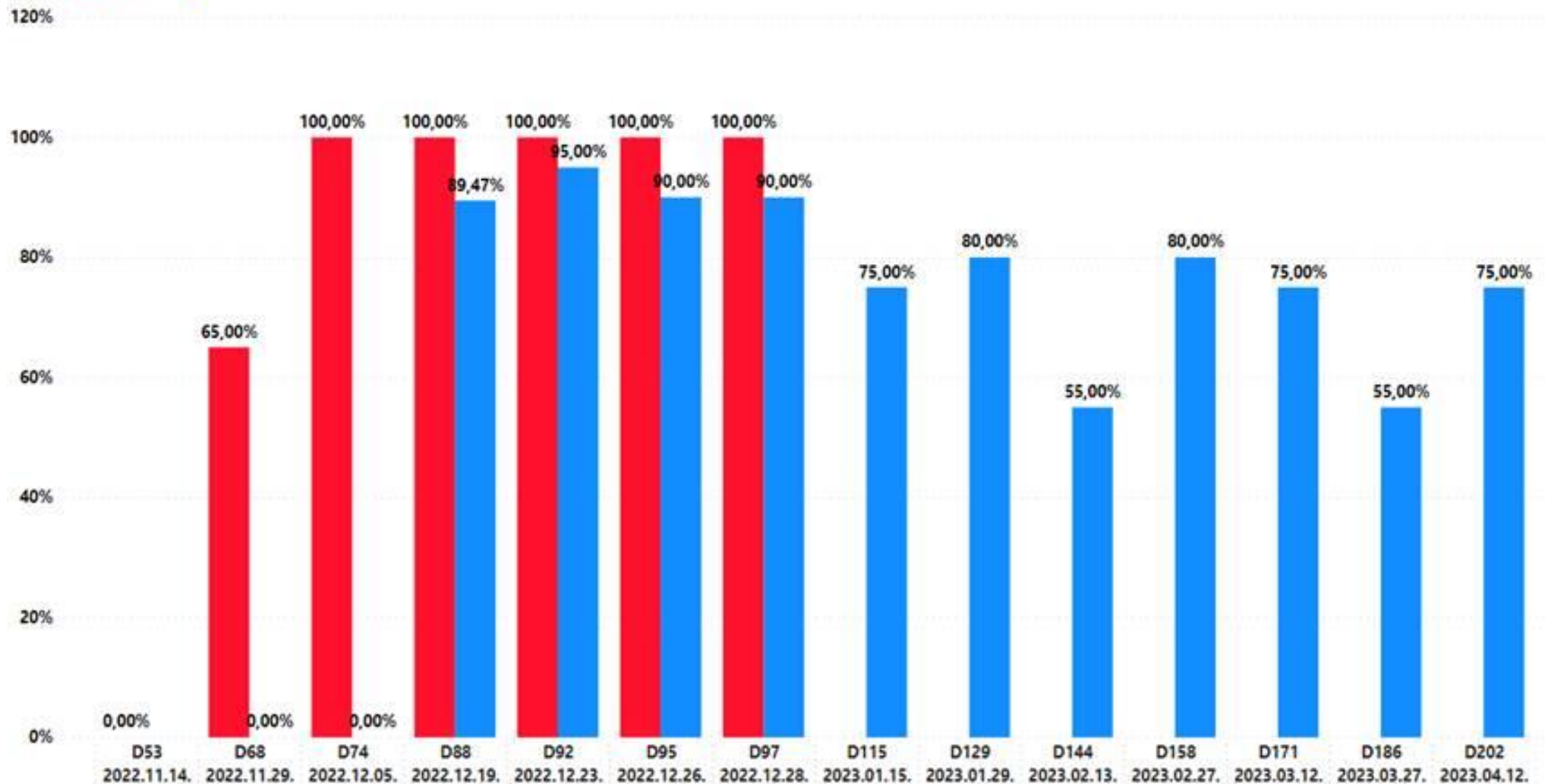


NP szerológia – pozitivitási arány



NP ELISA positivity ratio

Group ● Control ● Vaccinated

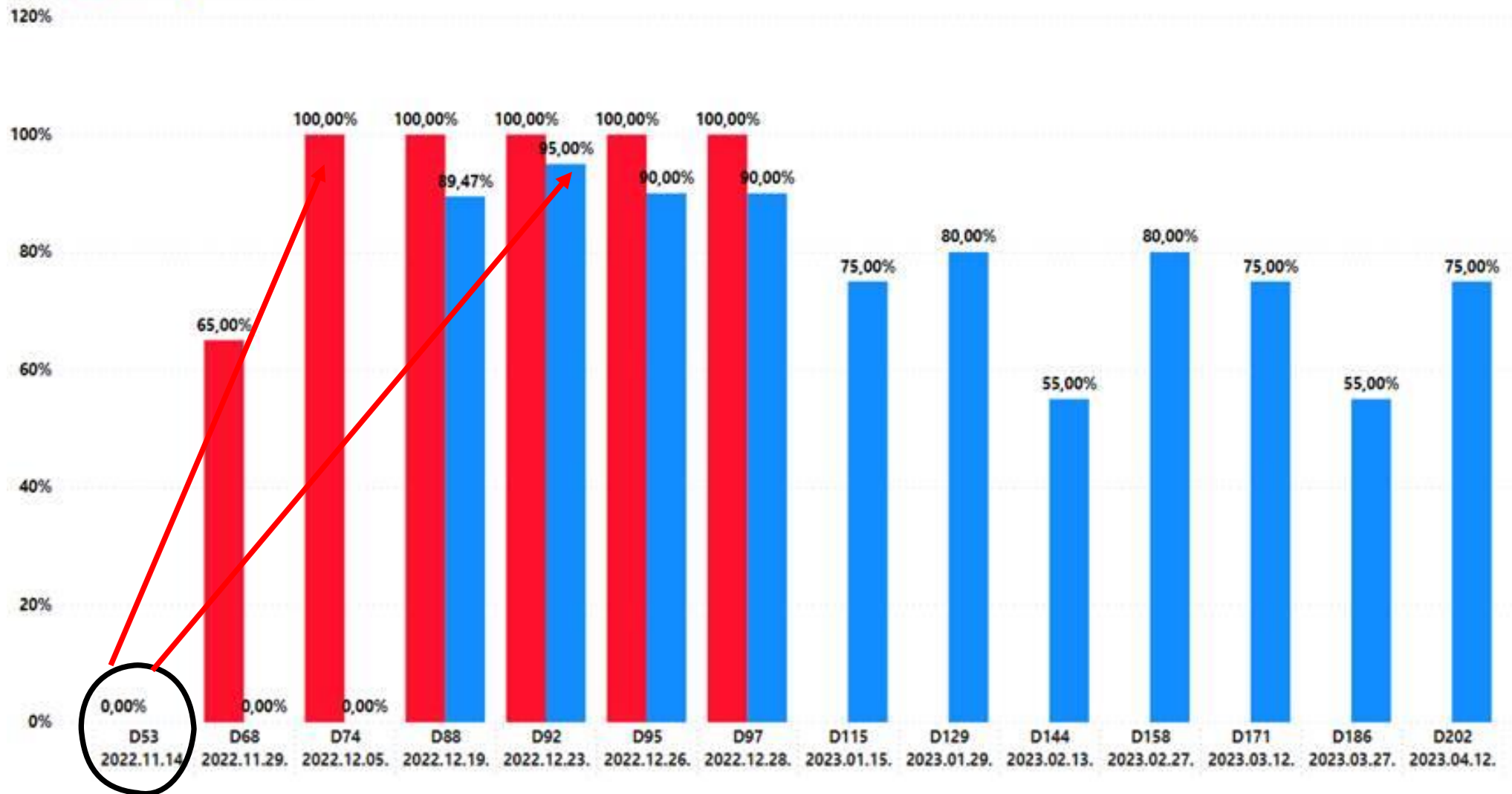


NP szerológia – pozitivitási arány



NP ELISA positivity ratio

Group ● Control ● Vaccinated

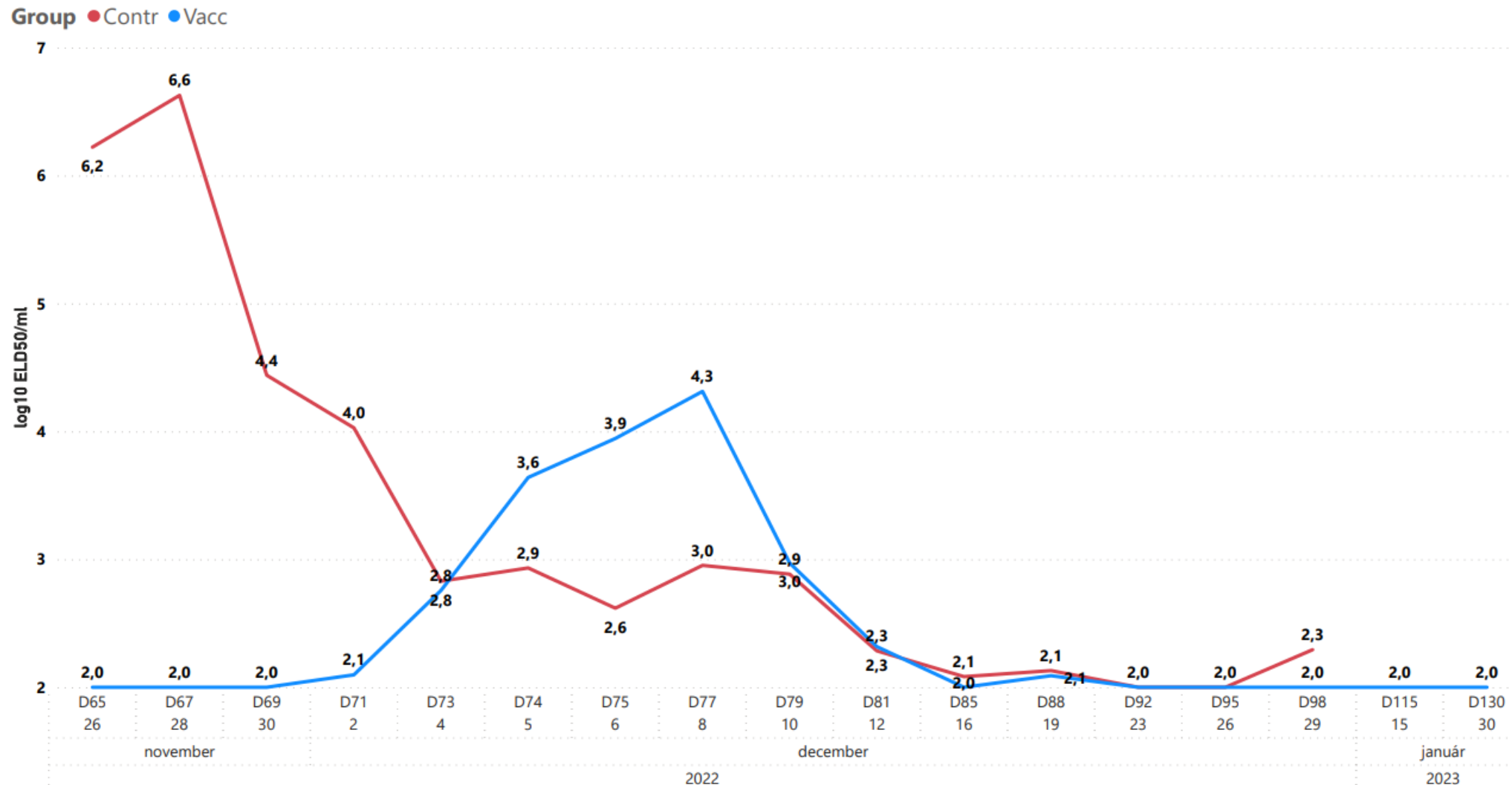




Vírusürítés

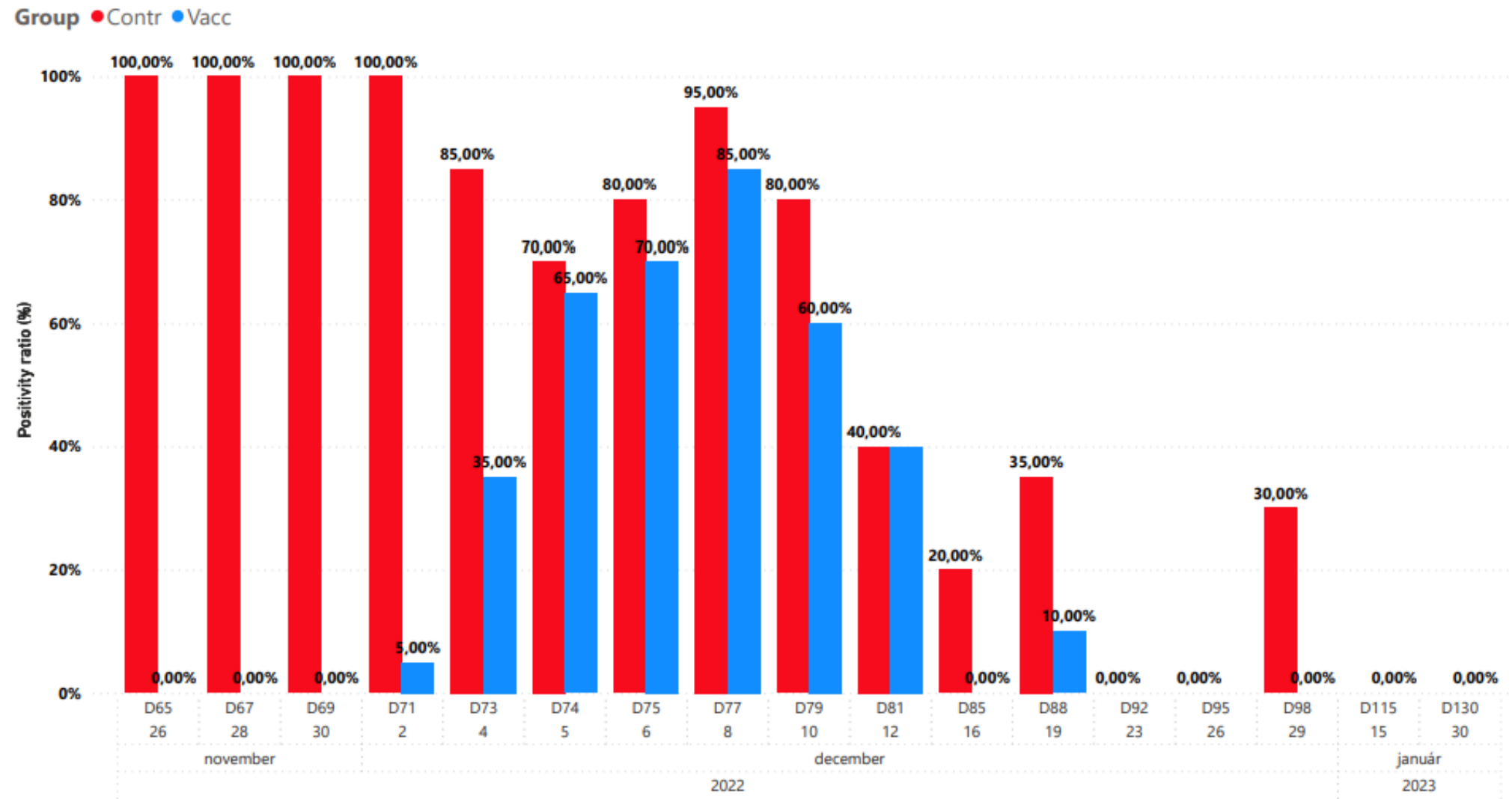


Tracheából vett minták alapján (kópiaszám)

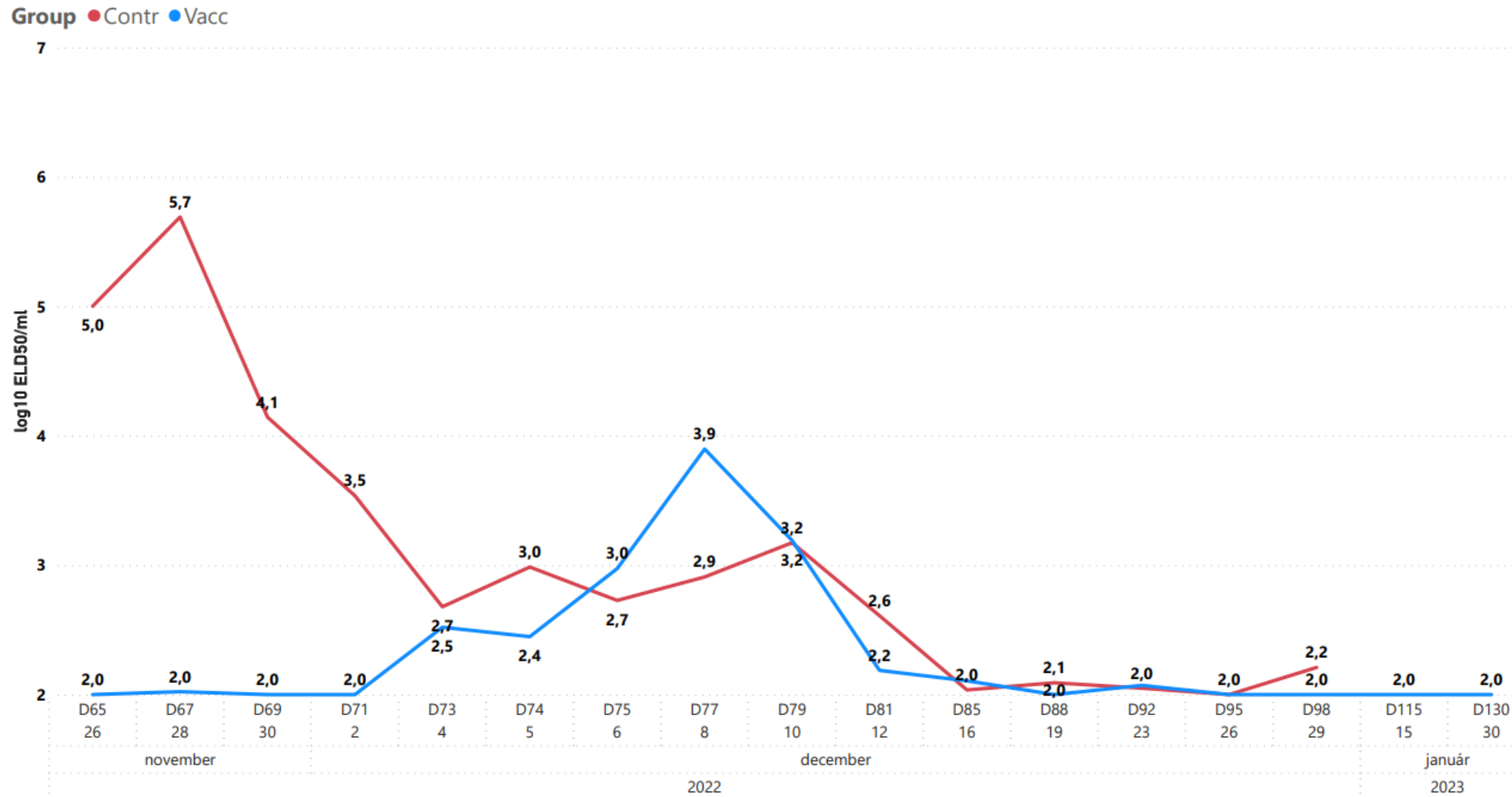


Negatív minta:
2 log₁₀ REU (ELD₅₀/ml)

Tracheából vett minták alapján (ürítők aránya)

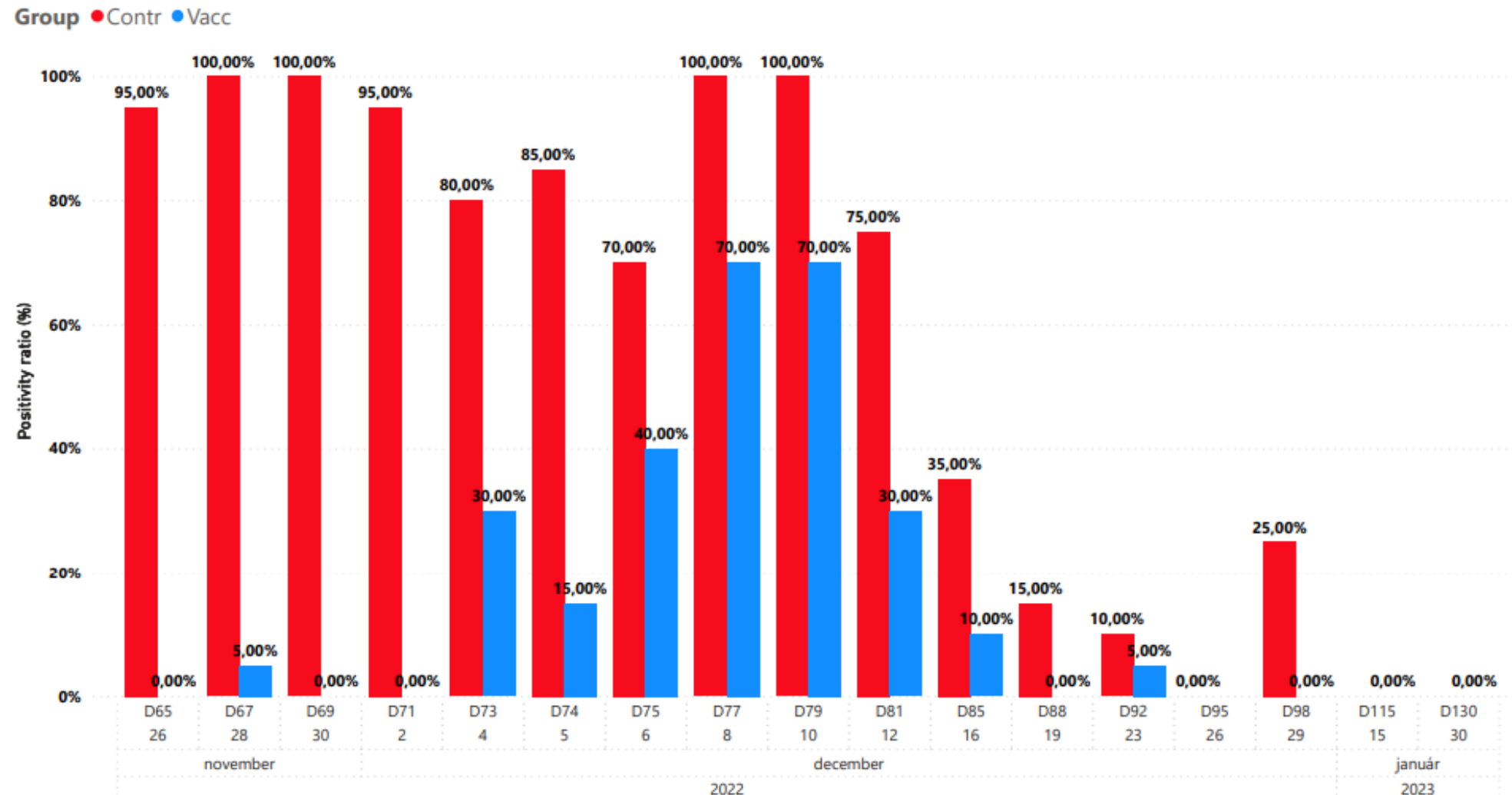


Kloákából vett minták alapján (kópiaszám)



Negatív minta:
2 log₁₀ REU (ELD₅₀/ml)

Kloákából vett minták alapján (ürítők aránya)

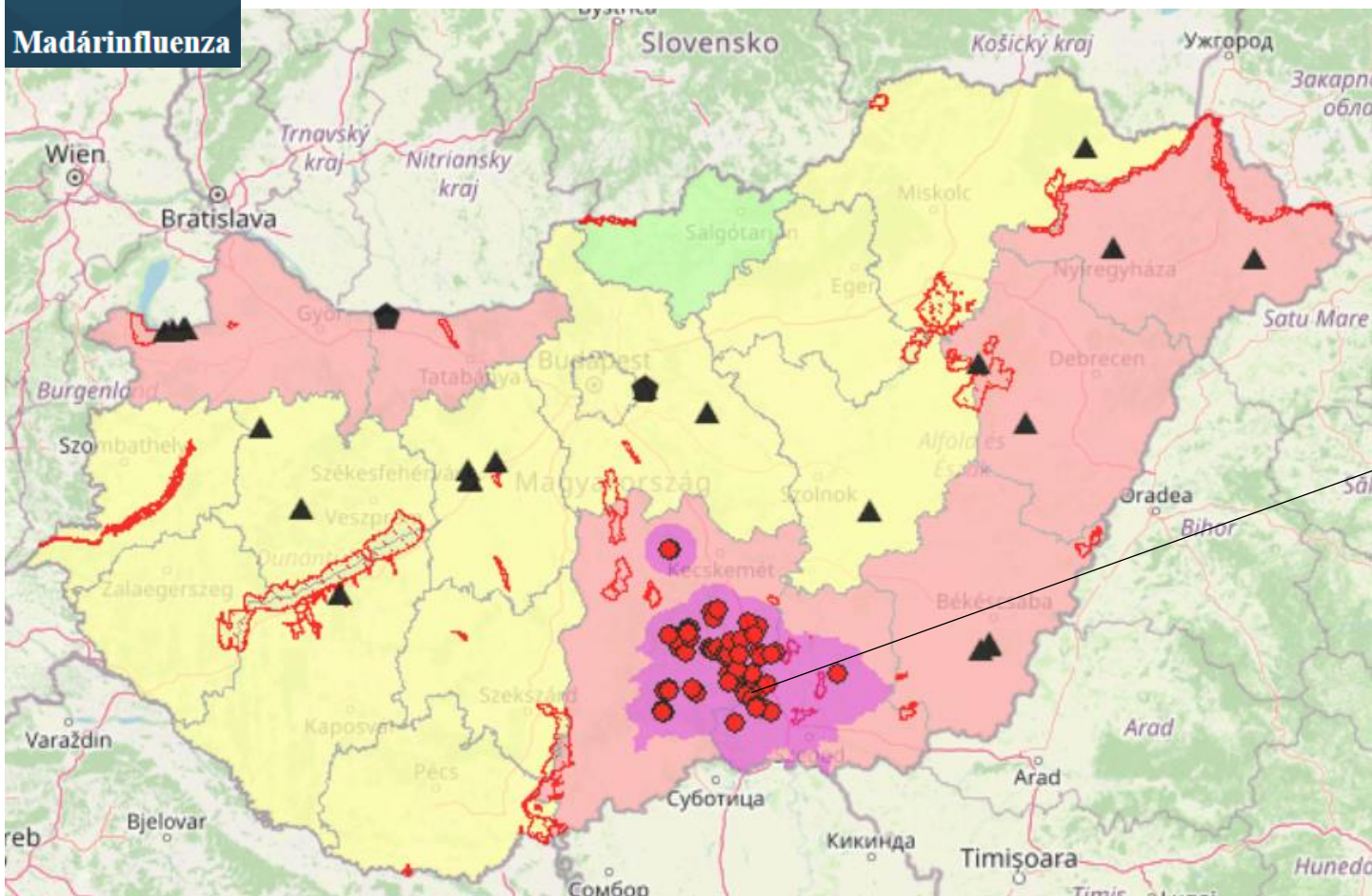


Tavaszi járványhullám

- **Csólyospáros:** március 23, 25, 30, 31, 31, 31, 31, április 1, 3, 4
- **5km Kömpöc:** április 4
- **10km Kiskunmajsa:** február 16, március 1, 7, 29, 31, április 3, 6, 7
- **10km Forráskút:** április 8, 8, 18
- **15km Zsombó:** április 5, 10
- **15km Ruzsa:** április 14



<https://portal.nebih.gov.hu/madarinfluenza>



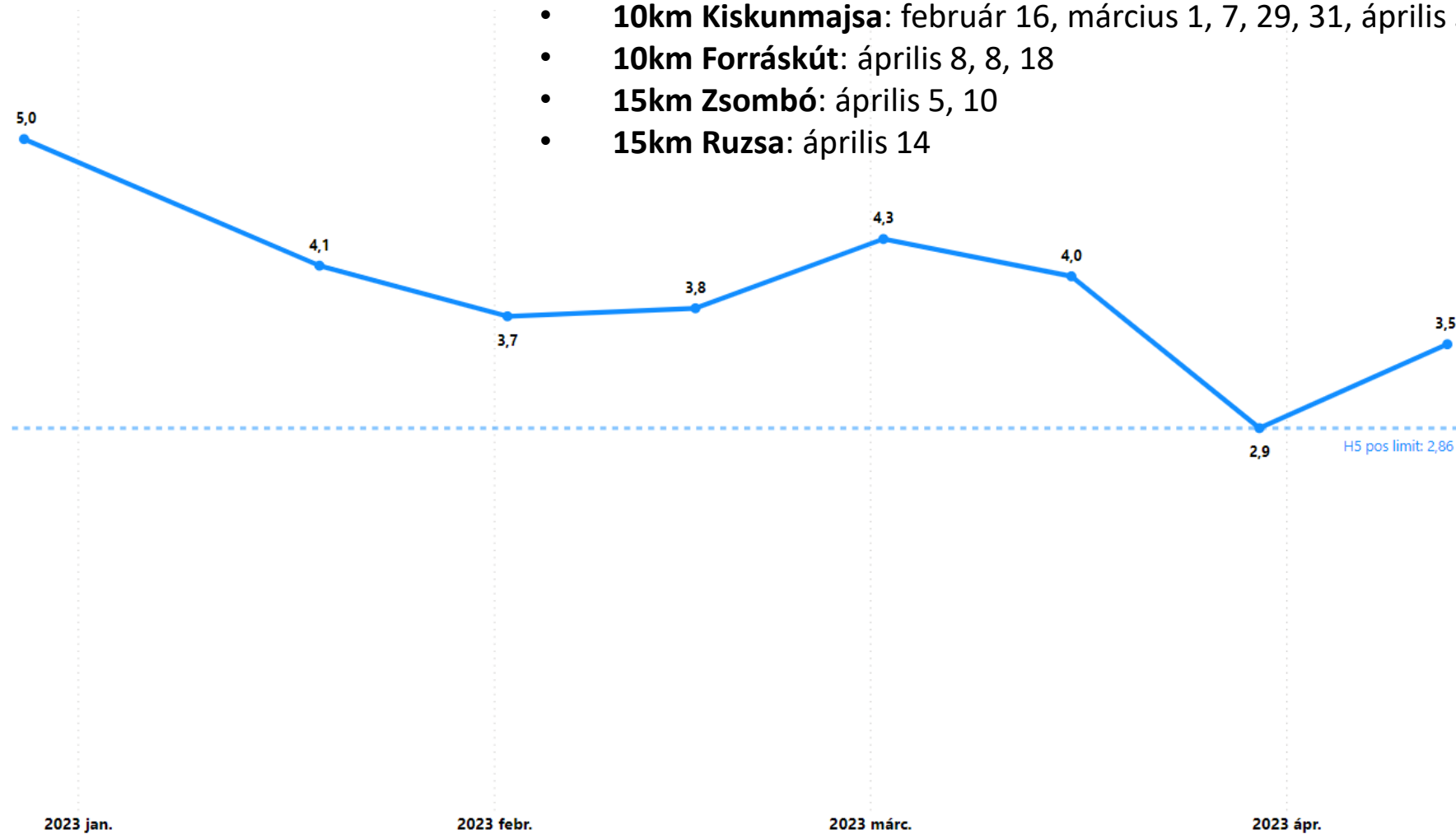
Csólyospáros

<input checked="" type="checkbox"/>	kitörési pontok (outbreak)
<input checked="" type="checkbox"/>	vadmadár (wild bird)
<input checked="" type="checkbox"/>	fogságban tartott madarak (captive birds)
<input checked="" type="checkbox"/>	védőkörzet (protection zone) 3km
<input checked="" type="checkbox"/>	megfigyelési körzet (surveillance zone)
<input checked="" type="checkbox"/>	kockázati besorolás (risk classification)
	alacsony kockázatú terület
	közepes kockázatú terület
	magas kockázatú terület

H5 ELISA



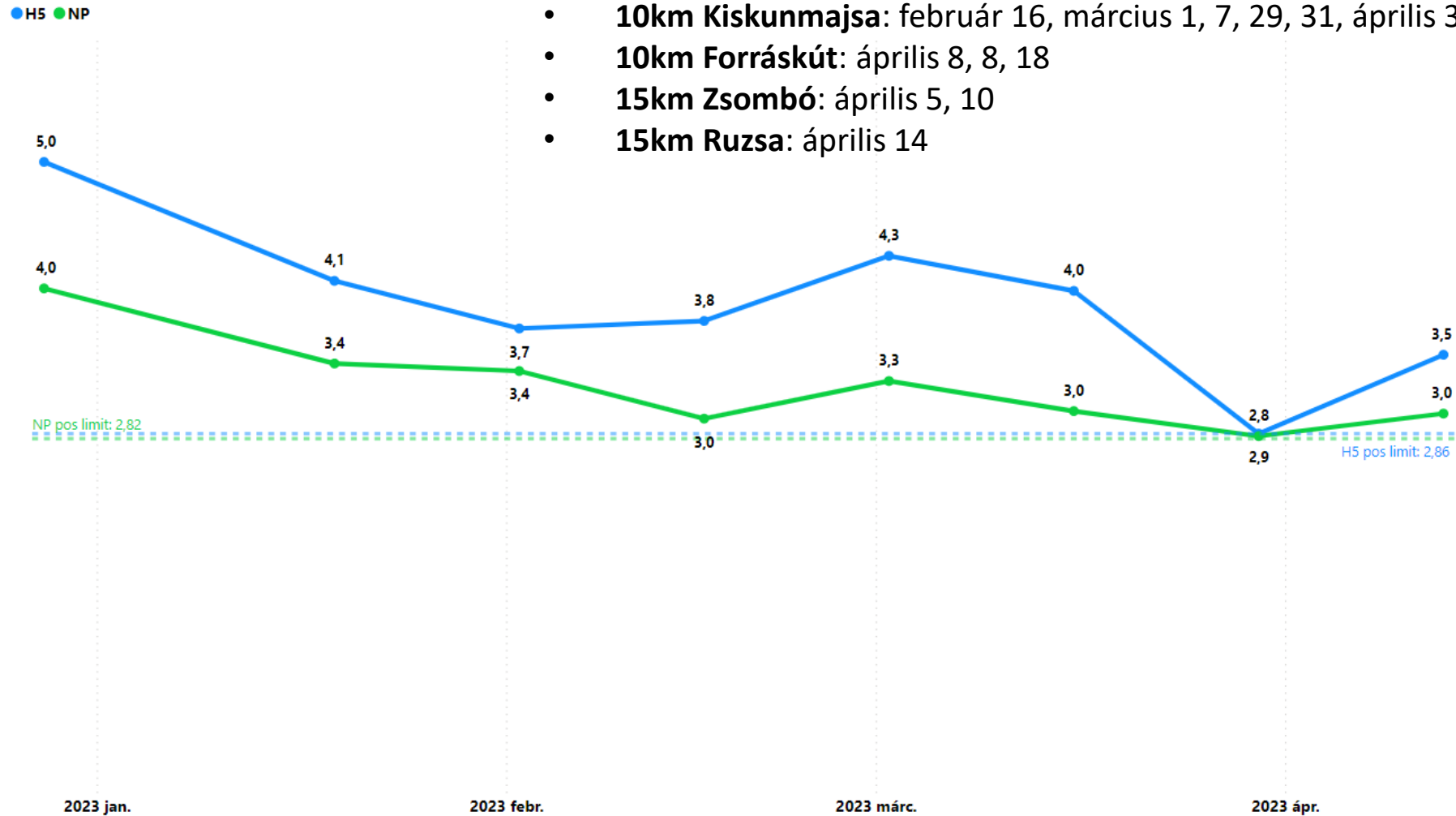
- **Csólyospálos:** március 23, 25, 30, 31, 31, 31, április 1, 3, 4
- **5km Kömpöc:** április 4
- **10km Kiskunmajsa:** február 16, március 1, 7, 29, 31, április 3, 6, 7
- **10km Forráskút:** április 8, 8, 18
- **15km Zsombó:** április 5, 10
- **15km Ruzsa:** április 14



H5 és NP ELISA



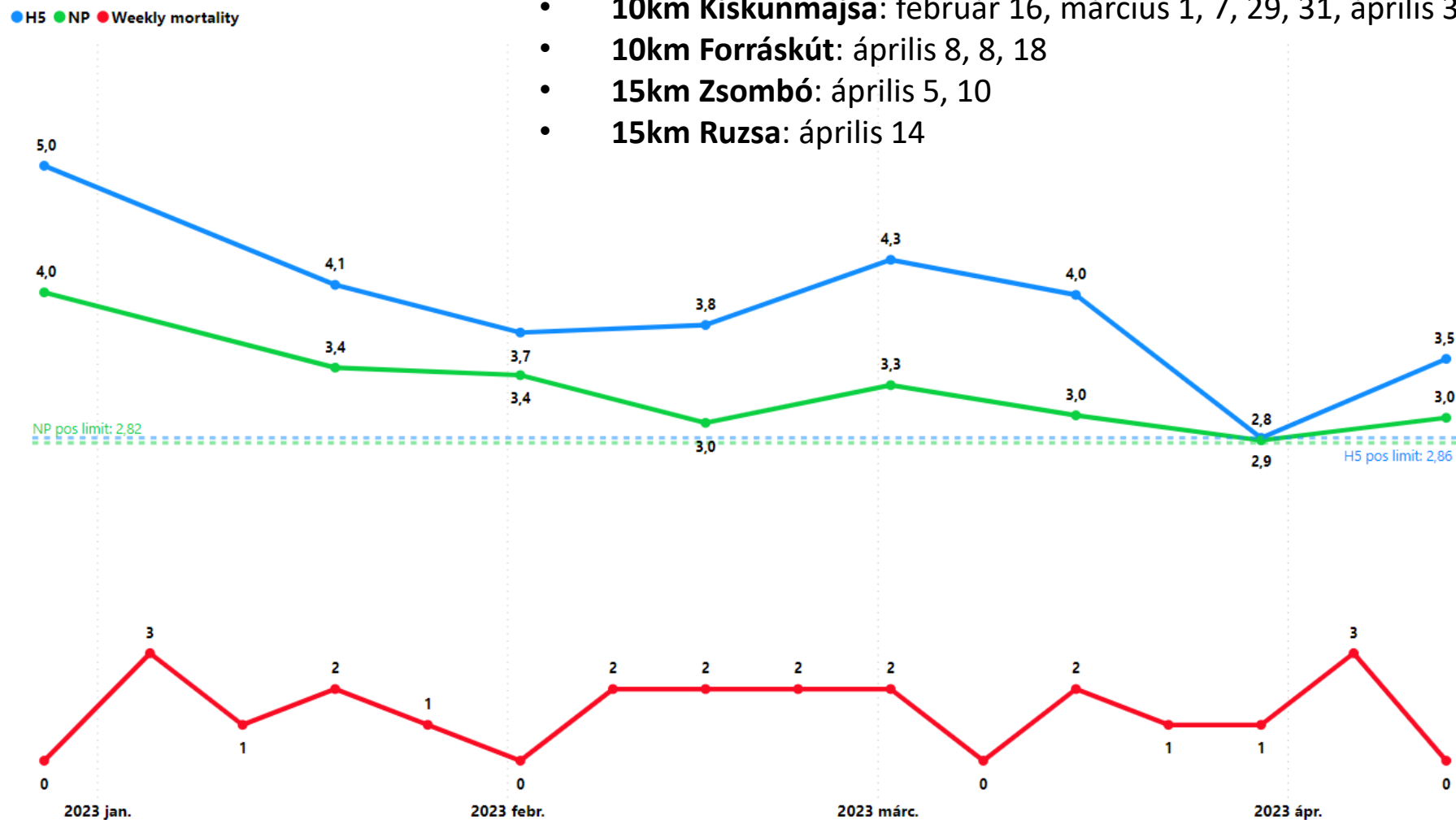
- **Csályospálos:** március 23, 25, 30, 31, 31, 31, április 1, 3, 4
- **5km Kömpöc:** április 4
- **10km Kiskunmajsa:** február 16, március 1, 7, 29, 31, április 3, 6, 7
- **10km Forráskút:** április 8, 8, 18
- **15km Zsombó:** április 5, 10
- **15km Ruzsa:** április 14



H5 és NP ELISA, elhullások



- **Csályospálos:** március 23, 25, 30, 31, 31, 31, április 1, 3, 4
- **5km Kömpöc:** április 4
- **10km Kiskunmajsa:** február 16, március 1, 7, 29, 31, április 3, 6, 7
- **10km Forráskút:** április 8, 8, 18
- **15km Zsombó:** április 5, 10
- **15km Ruzsa:** április 14

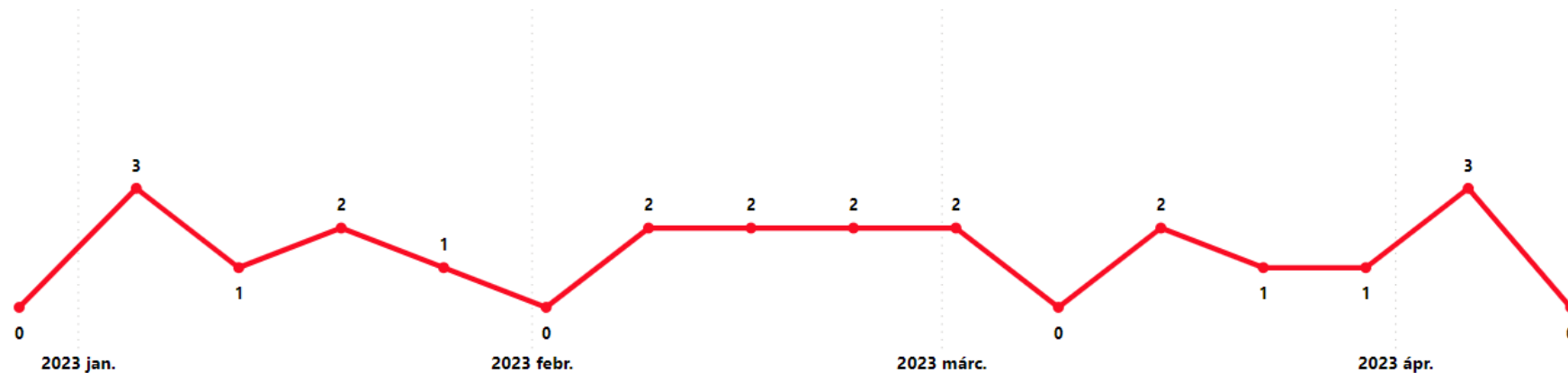


Elhullások



Elhullások

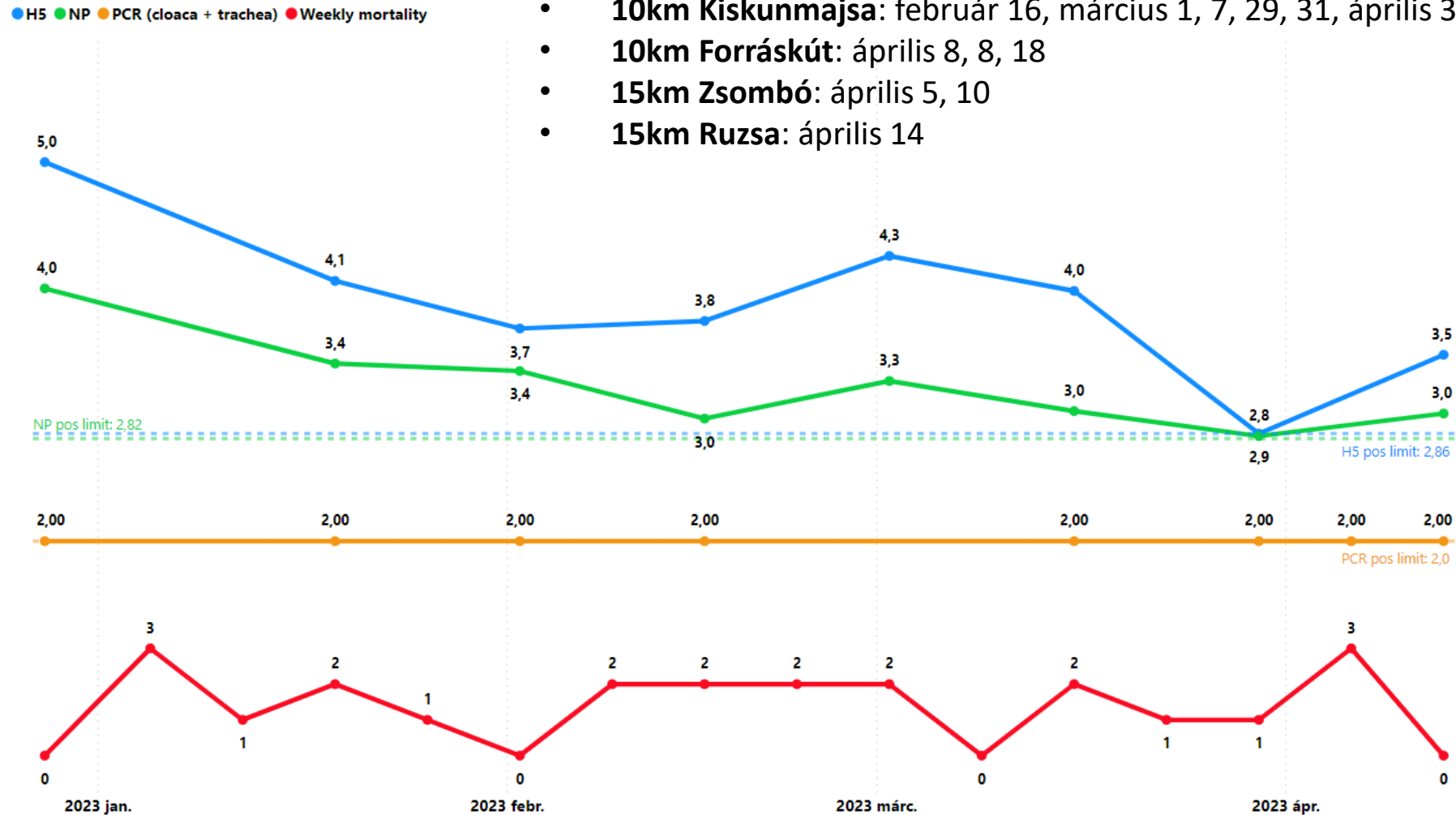
- A kontrol csoport felszámolását követően (12.29-től) nem fordult elő több madárinfluenza miatti elhullás
- Május végéig összesen 41 elhullás:
 - E. coli,
 - Staph. Aureus
 - amyloidosis a begyben
 - róka
 - sérülések (tenyész szezon kezdetétől gunarak verekedése, tojók agyonnyomása)



H5 és NP ELISA, elhullások, vírusürítés



- **Csályospálos:** március 23, 25, 30, 31, 31, 31, április 1, 3, 4
- **5km Kömpöc:** április 4
- **10km Kiskunmajsa:** február 16, március 1, 7, 29, 31, április 3, 6, 7
- **10km Forráskút:** április 8, 8, 18
- **15km Zombó:** április 5, 10
- **15km Ruzsa:** április 14

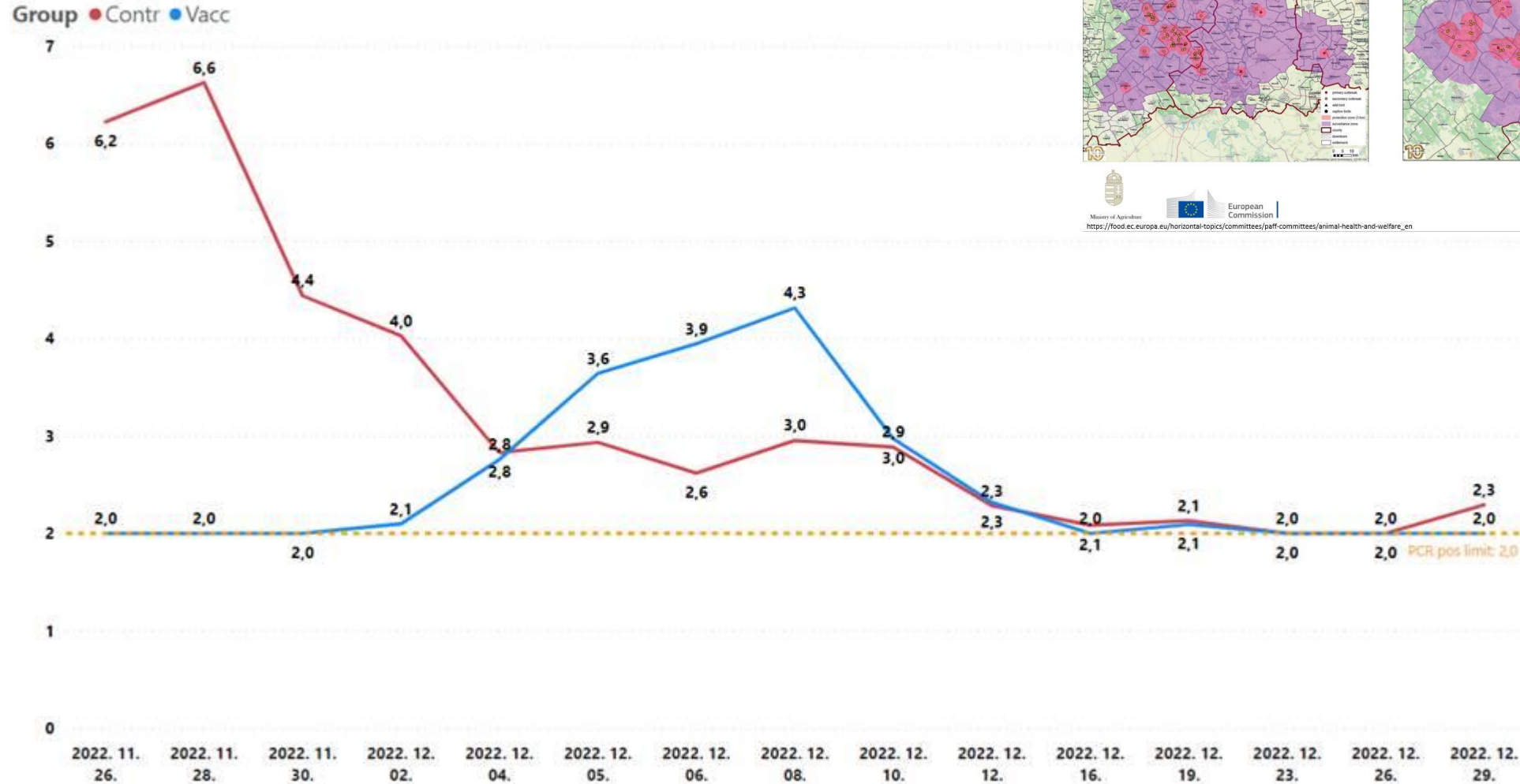


Vírusürítési görbe

2022. november – december



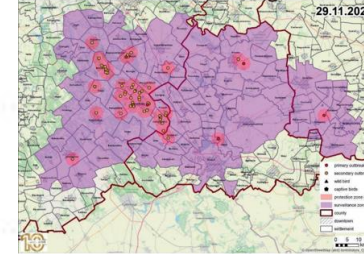
Trachea minták



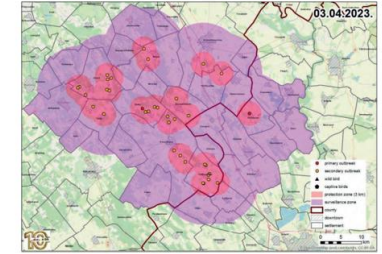
Hatékonysági eredmények



2022. ősz



2023. tavasz



Ministry of Agriculture



European Commission

https://food.ec.europa.eu/horizontal-topics/committees/paff-committees/animal-health-and-welfare_en

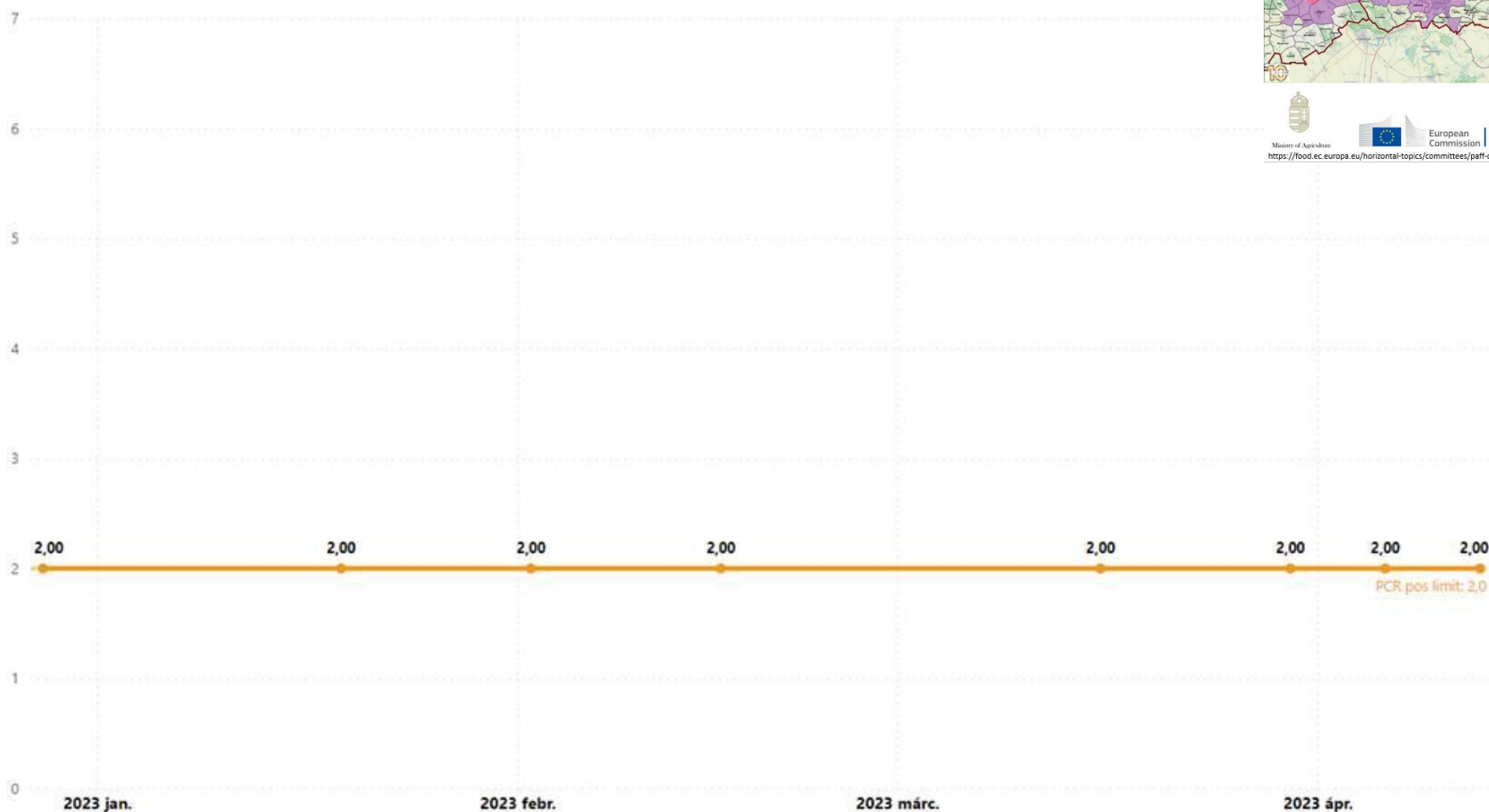
23

Vírusürítési görbe

2023. január - április



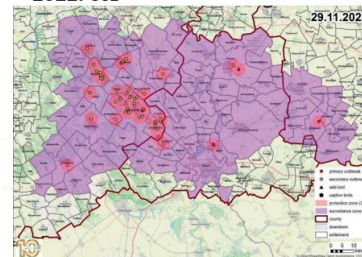
Trachea minták



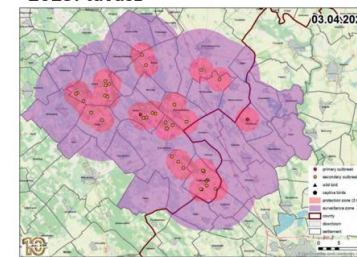
Hatékonysági eredmények



2022. ősz



2023. tavasz



Ministry of Agriculture



European Commission

https://food.ec.europa.eu/horizontal-topics/committees/paff-committees/animal-health-and-welfare_en

23

Köszönöm a figyelmet!



Biológiai Regisztrációs Igazgatóság
Bio-molekuláris Módszerek Platform
Ceva - Lenexa
Ceva - Riems
Klinikai Fejlesztési Egység
Immunológiai Módszerek Platform
Projekt Menedzsment
Sejtes Immunológiai Módszerek Platform
Statisztikai Csoport
Tudományos Támogató Igazgatóság
Vakcina Formuláló és Adjuváns Platform



ONE CEVA



Kobulej Ildikó, KOBO Bt.



Agence nationale du médicament vétérinaire
14, Rue Claude Bourgelat
Parc d'Activités de la Grande Marche
CS 70611 - 35306 Fougères
Téléphone : 02 99 94 66 65



ATU n° 90053

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL,

Vu l'article 110 (2) du règlement (UE) n°2019/6,

Vu le code de la santé publique et notamment son article L. 5141-10,

Vu la demande d'autorisation temporaire d'utilisation présentée par la société CEVA SANTE ANIMALE, 10 AVENUE DE LA BALLASTIERE, 33500 LIBOURNE, FRANCE pour le médicament vétérinaire VACCIN SRV H5 en date du 25/10/2022,

Vu le courrier d'engagements concernant la production de la substance active, la libération des lots et la stabilité du produit fini, reçu et signé en date du 30/05/2023 par le responsable pharmaceutique de l'établissement CEVA SANTE ANIMALE à Libourne,

Considérant l'absence de médicament vétérinaire autorisé en France contre le virus de l'Influenza Aviaire Hautement Pathogène, sous type H5,